

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

309

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 28 avril 1898, à 1 heure

PAR

Otto JOSUÉ

NÉ A BRUXELLES LE 21 FÉVRIER 1869
ANCIEN INTERNE LAURÉAT DES HOPITAUX DE PARIS
(MÉDAILLE D'ARGENT CONCOURS 1897)
MEMBRE ADJOINT DE LA SOCIÉTÉ ANATOMIQUE

MOELLE OSSEUSE DES TUBERCULEUX

ET

HISTOGÉNÈSE DU TUBERCULE

PRÉSIDENT: **M. BOUCHARD**, professeur.

JUGES. { **MM. DIEULAFOY**, professeur.
 { **BALLET**,
 { **ROGER**, } agrégés.

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

—
1898

309

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 28 avril 1898, à 1 heure

PAR

Otto JOSUÉ

NÉ A BRUXELLES LE 21 FÉVRIER 1869
ANCIEN INTERNE LAURÉAT DES HOPITAUX DE PARIS
(MÉDAILLE D'ARGENT CONCOURS 1897)
MEMBRE ADJOINT DE LA SOCIÉTÉ ANATOMIQUE

MOELLE OSSEUSE DES TUBERCULEUX

ET

HISTOGÉNÈSE DU TUBERCULE

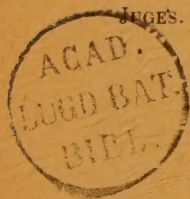
PRÉSIDENT: **M. BOUCHARD**, professeur.

MM. DIEULAFOY, professeur.

JUGES.

BALLET,
ROGER,

agrégés.



PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

—
1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen.	M. BROUARDEL.
	Professeurs.	MM.
Anatomie.		FARABEUF.
Physiologie.		CH. RICHET.
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		BOUCHARD.
Pathologie médicale.		{ HUTINEL.
		{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.		CORNIL.
Histologie.		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.		TERRIER.
Matière médicale et Pharmacologie.		POUCHET.
Thérapeutique.		LANDOUZY.
Hygiène.		PROUST.
Médecine légale.		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		LABOULBENE.
Pathologie comparée et expérimentale.		CHANTEMESSE.
		{ POTAIN.
Clinique médicale.		{ JACCOUD.
		{ HAYEM.
		{ DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants.		GRANCHER.
Clinique des maladies syphilitiques.		FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses.		RAYMOND.
		{ BERGER.
Clinique chirurgicale.		{ DUPLAY.
		{ LE DENTU.
		{ TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.		PANAS.
Clinique des voies urinaires.		GUYON.
Clinique d'accouchements.		{ BUDIN.
		{ PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GILBERT.	MENETRIER.	THIERY.
ANDRE.	GILLES DE LA	NELATON.	THOINOT.
BAR.	TOURETTE.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	GLEY.	POIRIER, chef des tra-	VARNIER.
BROCA.	HARTMANN.	vaux anatomiques.	WALTHER.
CHARRIN.	LEJARS.	RETTERER.	WEISS.
CHASSEVANT.	LETULLE.	RICARD.	WIDAL.
DELBET.	MARFAN.	ROGER.	WURTZ.

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON CHER MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR ROGER

Je dédie ce travail. Durant le cours de nos études, il ne nous a jamais ménagé ni ses conseils, ni son appui ; après nous avoir initié aux travaux du laboratoire, il nous a associé à quelques-unes de ses recherches : il sait combien nous lui sommes profondément reconnaissant.

M. le P^r BOUCHARD a mis à notre disposition les ressources de son beau laboratoire de la Faculté. Pendant notre année d'internat dans son service, nous avons reçu maintes fois des preuves de son bienveillant intérêt. Il nous a fait enfin l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous sommes heureux de lui exprimer notre respectueuse gratitude.

Que M. le P^r LANDOUZY, dont nous avons été l'externe, puis l'interne, veuille bien agréer l'expression de notre vive reconnaissance pour les précieuses marques de sympathie qu'il ne cesse de nous donner.

Successivement stagiaire, externe, interne de M. le D^r Dugnet, nous avons pu apprécier dans bien des circonstances le délicat intérêt qu'il porte à ses élèves ; tous lui sont attachés par des sentiments de respectueuse affection.

M. le D^r NETTER nous a accordé une année d'internat, il nous a souvent aidé de ses conseils et s'est toujours montré pour

nous le meilleur des maîtres. Qu'il veuille bien recevoir ici l'expression de notre affectueuse reconnaissance.

Nous tenons à remercier également M. le D^r MATHIEU, dont nous avons été l'interne pendant un temps trop court; M. le D^r LE NOIR, qui nous a témoigné tant de bienveillance; MM. CHARRIN, VARIOT, COURTOIS-SUFFIT, BÉCLÈRE, JACQUET, PEYROT, Paul CLAISSE, LÉTIENNE;

M. le D^r Gaston LYON, qui a guidé nos premiers pas dans la médecine;

M. le P^r A. GAUTIER, qui nous a permis de travailler dans son laboratoire;

M. le P^r CADIOT, de l'École vétérinaire d'Alfort, qui nous a souvent fourni des pièces intéressantes.

Enfin nous adressons un pieux hommage à la mémoire de M. le P^r LEFORT, dont nous avons été l'externe.

INTRODUCTION

Si l'on recherche dans les auteurs, on ne trouve que de très rares documents sur l'anatomie pathologique de la moelle des os. On peut invoquer diverses raisons pour expliquer le petit nombre des travaux sur cette question. C'est d'une part la difficulté de la technique, c'est d'autre part l'impossibilité de trouver un point de départ stable et certain, l'anatomie normale du tissu médullaire ayant donné lieu à un certain nombre d'études dont les conclusions sont loin de concorder. Or, nous verrons que la technique ne présente pas les difficultés qui avaient arrêté un grand nombre d'auteurs. De plus, notre maître, M. Roger a fixé avec notre aide l'anatomie de la moelle osseuse normale de l'adulte. Nous montrerons plus loin les causes des erreurs et des discordances de la plupart des auteurs. Tous ceux, en effet, qui ont étudié la structure de la moelle osseuse se sont mis dans des conditions défectueuses et se sont servis de méthodes imparfaites.

Que si nous considérons plus spécialement l'état de la moelle des os chez les tuberculeux, nous n'en trouvons mention que dans un seul travail, celui de Grohé (1). Cet auteur a examiné le tissu médullaire dans un grand nombre de maladies. Après avoir noté les différents aspects macroscopiques de la moelle dans divers états morbides, il distingue plusieurs types et fait

(1) GROHÉ. Ueber des Verhalten des Knochenmarks in Verschiedenen Krankheitszuständen. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 14 avril 1884, p. 227.

des descriptions histologiques succinctes répondant à chacun d'eux. Sur 157 cas de tuberculose, il trouve 119 fois de la moelle lymphoïde, 13 fois de la moelle en gelée, et 25 fois des moelles graisseuses. Grohé n'a d'ailleurs fait aucune recherche expérimentale sur la question. A ce dernier point de vue, Yersin signale la présence de cellules médullaires contenant des bacilles, chez des lapins inoculés de tuberculose, aviaire sans doute. Ces quelques lignes résument l'historique de la question.

Celle-ci n'est cependant pas dénuée d'intérêt. On peut constater, chez les tuberculeux, divers ordres de lésions ou de modifications du tissu médullaire. D'une part, il existe des altérations à distance, se produisant dans la moelle des os, alors que le foyer tuberculeux siège dans un point quelconque de l'organisme. Dans les cas de tuberculose pulmonaire, par exemple, le tissu médullaire est le plus souvent modifié sans qu'on y trouve de tubercules. L'une de ces modifications semble être en rapport avec la défense de l'organisme : c'est la multiplication cellulaire ; nous verrons que ce processus ne représente pas, à vrai dire, une lésion, mais qu'il est plutôt l'expression anatomique de l'activité fonctionnelle de la moelle osseuse. Par contre, d'autres modifications de la moelle des os des tuberculeux rentrent nettement dans la classe des lésions, telle la sclérose, telle la dégénérescence amyloïde. Ces altérations sont probablement la conséquence de l'action prolongée du poison tuberculeux.

Mais, dans certaines circonstances, le bacille lui-même peut venir se localiser dans le tissu de la moelle, donnant lieu à la formation de tubercules. Ceux-ci empruntent au terrain sur lequel ils évoluent des caractères particuliers sur lesquels il y aura lieu d'insister.

Toutes ces modifications et lésions de la moelle des os, nous les avons reproduites expérimentalement, aussi bien les altérations à distance que le tubercule. Nous avons cherché à préciser, jour par jour, le mode de formation et l'évolution de ce dernier. Cette étude nous a donné des résultats intéressants sur l'histo-

génése du tubercule Aussi serons-nous amenés à rappeler et à discuter les théories qui ont été émises, par les auteurs, sur le mode de formation du tubercule en général, avant d'exposer nos propres recherches. C'est pourquoi nous avons intitulé notre thèse : Moelle des os des tuberculeux et histogénése du tubercule.

Ce mémoire comprend deux parties :

Dans la première partie, nous exposons des notions absolument indispensables à la compréhension de la deuxième. Après avoir décrit et discuté la technique employée, nous abordons l'étude de l'anatomie et de la physiologie médicales de la moelle osseuse ; c'est-à-dire de l'anatomie topographique de ce tissu, en tant qu'elle peut servir à l'interprétation des modifications qu'on y rencontre.

Dans la deuxième partie de ce travail on trouvera l'exposé des lésions que nous avons observées dans la moelle osseuse des tuberculeux. Après avoir consacré un premier chapitre à quelques considérations générales, nous abordons, dans un deuxième chapitre, l'étude des modifications à distance de la moelle osseuse, dans un troisième, nous décrivons le tubercule de la moelle osseuse tel qu'on le trouve d'une façon concrète dans les moelles humaines ; enfin, dans le quatrième chapitre, nous faisons l'exposé de nos résultats expérimentaux, et considérant la question d'un point de vue plus élevé et plus général, nous étudions l'histogénése du tubercule :

1^{re} PARTIE. — CHAPITRE I. — Technique.

— CHAPITRE II. — Anatomie et physiologie médicales de la moelle osseuse.

2^e PARTIE. — CHAPITRE I. — Considérations générales.

— CHAPITRE II. — Modifications à distance de la moelle osseuse des tuberculeux.

— CHAPITRE III. — La tuberculose de la moelle des os.

— CHAPITRE IV. — Histogénése du tubercule.

MOELLE OSSEUSE DES TUBERCULEUX

ET

HISTOGÉNÈSE DU TUBERCULE

PREMIÈRE PARTIE

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE MÉDICALES DE LA MOELLE OSSEUSE

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE

SOMMAIRE. — *Discussion.* — Examen sur lamelles (Cornil). — Méthode des taches (Malassez). — Dissociation. — Méthode des coupes ; ses avantages : possibilité de faire, à la fois, l'étude topographique et celle des modifications cellulaires. — *Prélèvement de la moelle osseuse chez l'homme.* — *Prélèvement de la moelle osseuse chez le lapin.* — *Fixation, inclusion, coloration.*

Nous avons fait l'examen histologique de la moelle des os de quatorze tuberculeux. Les pièces ont été prélevées de 24 à 36 heures après la mort. Contrairement à ce que l'on pouvait craindre, les cellules n'ont pas subi trop de modifications cadavériques, après un temps aussi long. Quant à la disposition topographique du tissu, elle ne présente pas d'altération appréciable, ce qui est essentiel au point de vue où nous nous sommes placé.

Nos expériences ont toutes porté sur des lapins. Nous ne

nous occuperons pas actuellement de notre technique expérimentale, devant y revenir plus loin. Pour le moment nous nous contenterons d'exposer et de discuter notre technique histologique.

Diverses méthodes ont été préconisées par les auteurs qui ont étudié le tissu médullaire. Cornil (1), dans son intéressant travail sur les figures karyocinétiques, dans les processus irritatifs de la moelle osseuse, conseille d'étaler le tissu sur des lamelles, après ouverture du canal osseux, puis de fixer et de colorer ensuite. Malassez (2) fait des taches sur des lames avec de la moelle fraîchement extraite : « Un fragment de moelle fraîchement coupée est amené à toucher doucement et bien perpendiculairement la lame de verre porte-objet. Ce contact laisse, sur le porte-objet, une tache qui est comme une sorte d'impression typographique des éléments médullaires. Aussitôt la tache faite, on expose la préparation aux vapeurs d'acide osmique, sur l'orifice d'un flacon rodé renfermant une solution d'acide osmique concentrée ». On laisse la préparation exposée, une ou deux minutes, aux vapeurs d'acide osmique, puis on agite à l'air, pour faire disparaître ce réactif. On attend jusqu'à demi-dessiccation, pour colorer ensuite par les procédés ordinaires. Nous avons longuement insisté sur ce procédé à cause de son importance pratique et des beaux résultats qu'il a permis d'obtenir.

Et cependant il présente des inconvénients. Si l'on fait, par cette méthode, de belles préparations des cellules de la moelle, il est impossible de se rendre compte du nombre de ces éléments, de leur disposition réciproque, ou par rapport aux vaisseaux. Suivant le plus ou moins de cohérence, suivant le mode de contact du tissu avec la lame, on aura des taches plus ou moins riches en éléments cellulaires ; sans que l'on puisse tirer de conclusions bien nettes au point de vue de la richesse cellu-

(1) CORNIL. *Académie des sciences*, 9 mai 1887.

(2) MALASSEZ. Sur l'origine et la formation des globules rouges dans la moelle des os. *Archives de physiologie*, 1882.

laire de la moelle, de la prolifération plus ou moins abondante de ce tissu. L'état des vaisseaux, celui du tissu fibrillaire ne peut être apprécié. En somme, ce procédé est préférable à celui des lamelles qui, on le conçoit, donne encore moins de renseignements sur les modifications topographiques de la moelle des os.

La dissociation a été également préconisée par les auteurs qui ont étudié la moelle osseuse. Mais cette technique donne lieu aux mêmes inconvénients. Cependant on peut avoir la chance de tomber sur des portions mal dissociées, il est possible d'étudier la texture du tissu. Mais l'irrégularité de ces fragments, leur épaisseur forcément inégale ne permettent pas de se rendre compte de la disposition des éléments et de leurs rapports réciproques.

C'est que les divers auteurs qui ont étudié la moelle osseuse, même ceux qui ont pratiqué des coupes, ne semblent pas s'être occupés de l'anatomie topographique de ce tissu. Ils se sont contentés de noter les modifications de fine structure cellulaire, sans se préoccuper, le plus souvent, des autres parties de la moelle. « Quand on veut mettre en évidence les altérations
« d'un organe ou d'un tissu, on commence par établir son
« histologie topographique normale, puis pathologique ; en
« s'adressant à des grossissements de plus en plus forts, on s'ef-
« force de mettre progressivement en évidence les modifications
« survenues dans la structure du tissu, c'est-à-dire dans les
« rapports réciproques des parties constituantes ; puis, on
« recherche la distribution des lésions ; enfin, on décrit les
« altérations cellulaires les plus fines. Pour la moelle, on a
« suivi la marche inverse ; on a opéré comme s'il s'agissait
« d'un amas informe de cellules, et non d'un tissu parfaitement
« organisé ; laissant de côté les diverses parties constituantes,
« on s'est borné à décrire les changements que subit l'aspect
« des cellules, les modifications de leur protoplasma, les varia-
« tions de leur affinité pour les matières colorantes. Ces rensei-
« gnements, pour intéressants qu'ils soient, sont bien moins
« importants que l'étude des changements survenus dans le
« nombre des diverses espèces de cellules, dans leurs rapports

« réciproques, dans les modifications des fibrilles, ou les altérations des vaisseaux (1) ».

Or, ce n'est que par la méthode des coupes que l'on peut se rendre compte de ces modifications. Les éléments sont, pour ainsi dire, surpris dans l'état où ils se trouvent au moment de la mort. Il en résulte que sur de telles préparations les pièces ayant été convenablement fixées et incluses, on peut étudier, d'une part, l'anatomie topographique de la moelle osseuse, d'autre part, les cellules mêmes dans leur structure la plus fine. C'est pourquoi nous nous sommes arrêté à cette dernière méthode, à l'exclusion des autres procédés : examen sur lamelles, taches sur lames, ou dissociation. Cette technique nous a permis de faire l'étude pour ainsi dire macroscopique de la moelle : les modifications qu'elle présente à un faible grossissement sont fort importantes et souvent très marquées ; ces altérations avaient presque complètement échappé aux auteurs antérieurs. Ceux-ci, ayant uniquement porté leur attention sur les éléments cellulaires, les ont étudiés dans les cas où ils sont le plus nombreux et le plus faciles à mettre en évidence, c'est-à-dire dans la moelle rouge ; or, cette dernière n'est point normale. Les auteurs ont donc décrit comme type normal, des moelles pathologiques, ou du moins physiologiquement modifiées. Faisant usage d'une méthode défectueuse, ils portaient d'un point de départ faux ; d'où la confusion qui règne dans les descriptions anatomiques et dans les rares documents que nous possédons sur les altérations pathologiques de ce tissu.

C'est à cause de l'importance de la technique employée que nous avons si longuement discuté nos méthodes de recherche ; c'est pour la même raison que nous exposerons, avec beaucoup de détails, notre manuel opératoire.

Un premier obstacle se présentait dans l'étude de la moelle osseuse à l'aide de coupes, c'est la présence de l'étui osseux dans lequel ce tissu est contenu ; comment se débarrasser de l'os ? Il y a un moyen très simple d'arriver à ce but, c'est de

(1) ROGER et JOSUÉ. *Presse médicale*, 13 mars 1897, n° 21.

décalcifier l'os. Mais ce procédé nous paraît détestable. S'il présente le mince avantage de permettre de se rendre compte des rapports de l'os avec le tissu médullaire, il a le grave inconvénient d'abîmer les cellules de la moelle; les acides dont on se sert, pour décalcifier l'os, ne sont pas sans avoir un effet nocif sur la moelle, dont la texture et la structure sont si délicates.

Il nous a donc fallu chercher à extraire simplement la moelle du tube osseux qui la contient et la protège; on arrive à ce résultat sans trop de peine. Voici comment nous procédons, pour prélever la moelle osseuse chez l'homme.

On fait une incision, d'une longueur de 10 à 15 centimètres au niveau du tiers supérieur de la cuisse du cadavre. On pénètre jusqu'au niveau du fémur que l'on dénude, autant que possible. Il importe de prendre le tiers supérieur de l'os, parce que le canal médullaire est le mieux formé à ce niveau et n'est pas parcouru, comme dans d'autres régions, par des travées osseuses irrégulières venant diviser la moelle; ces particules osseuses se coupent mal et risquent même d'ébrécher le rasoir. Une autre raison nous a encore fait choisir cette région de l'os; c'est que, comme l'a montré Neumann (1), les modifications de la moelle ont toujours une marche centrifuge, par rapport au corps du sujet; elles commencent par l'extrémité supérieure des os des membres. Une fois l'os dénudé, on passe sous la diaphyse une scie à chaîne, au niveau de la partie inférieure de l'incision, et l'on scie l'os. Quand l'os est divisé, on fait saillir le fragment supérieur hors de la plaie et l'on en sépare, par un deuxième trait, un fragment de cinq centimètres de long environ; on peut détacher un deuxième fragment de mêmes dimensions.

Le fragment d'os séparé, il s'agit d'extraire la moelle osseuse qui s'y trouve contenue. Rien n'est plus simple. On fixe la portion du fémur enlevée dans un étau, puis à l'aide d'une scie on fend l'os, parallèlement à son axe, sur deux lignes opposées et symétriques, jusqu'au contact du tissu médullaire. Il

(1) NEUMANN. Das Gesetz der Verbreitung des gelben und roten Markes in den Extremitätenknochen. *Centralbl. für medic. Wissenschaften*, n° 18, p. 321.

faut avoir soin de scier avec beaucoup de précautions, à mesure qu'on approche du but, de crainte que l'instrument, faisant une brusque échappée, ne vienne écraser la moelle. L'os fendu sur deux lignes symétriques, il s'agit de séparer les deux moitiés du cylindre ; mais, auparavant, il faut passer délicatement un bistouri par l'une des fentes et raser la face interne de l'os avec la lame de façon à détacher la moelle, sinon on risquerait de déchirer ce tissu très fragile et très adhérent à la face interne du canal médullaire. On sépare ensuite les deux moitiés du tube osseux en les écartant et les entr'ouvrant. Quelquefois, si l'on a craint de scier trop près de la moelle, il suffit d'achever la section par la gouge et le maillet, ou avec un fort couteau, le fragment d'os étant placé debout sur la table et l'instrument étant introduit, comme un coin, dans la fente déjà faite par la scie. On obtient de la sorte un cylindre de moelle auquel on fait subir les manipulations ultérieures.

Le tissu médullaire du lapin est beaucoup plus facile à isoler. Celui-ci présente, en effet, des connexions moins intimes avec la face interne de l'os. La moelle osseuse forme, chez cet animal, une sorte de cylindre relativement libre, s'isolant sans difficulté du canal qui le contient. Les fémurs et les tibias enlevés aussitôt après la mort, on fait sauter une lamelle osseuse à l'aide d'une pince coupante appliquée presque parallèlement au grand axe de l'os ; on agrandit avec soin la brèche ainsi faite ; puis l'on prend la moelle, après s'être assuré qu'il n'y a aucune lésion produite par la pince, ou par une esquille.

La moelle de l'homme ou de l'animal extraite de l'os, on en coupe des tranches minces, puis on les fixe par les réactifs.

Le meilleur fixateur, pour les éléments cellulaires de la moelle des os est incontestablement la liqueur de Flemming. Mais certains auteurs ont prétendu que ce procédé de fixation empêche de colorer ensuite les bacilles de la tuberculose. Il n'en est rien ; ce reproche n'est pas fondé, comme Kostenitch et Volkow l'ont déjà indiqué, comme nous-même nous l'avons constaté dans le cours de nos recherches. Mais il faut avoir soin, pour que le liquide chromo-osmo-acétique ne nuise pas à la

coloration des bacilles, de laver longuement à l'eau, au sortir de ce réactif. En prenant cette précaution, on obtient des préparations où ces microbes sont mis en lumière d'une façon parfaite.

Les rondelles de tissu médullaire sont donc plongées dans une assez grande quantité de liqueur de Flemming faible ; on les y laisse 24 heures. Les pièces sont ensuite lavées à l'eau, pendant 24 heures ; on renouvelle plusieurs fois cette eau. Ensuite elles sont durcies par l'alcool et incluses dans la paraffine, après passage dans le xylol, suivant les méthodes ordinaires. Toutes les coupes ont été faites au microtome Minho ; elles ont un $1/100$ de millimètre d'épaisseur. Il était important que toutes les coupes eussent la même épaisseur ; sinon il eût été difficile de comparer le degré de prolifération cellulaire ; constatation très importante au point de vue qui nous occupe.

Nous nous sommes servi de plusieurs réactifs colorants, pour mettre en lumière, d'une part, les modifications de texture de la moelle, d'autre part, les fines altérations des noyaux, du protoplasma et des granulations des cellules médullaires. — Nos coupes ont été colorées par la safranine, l'éosine et l'hématéine, le liquide composé d'Ehrlich, le dahlia, la thionine anilinée, le violet de méthyle. Enfin, les bacilles de Koch ont été recherchés par le procédé de Borrel : coloration par le Ziehl et décoloration par une solution de chlorhydrate d'aniline et l'alcool absolu ; cette méthode a le grand avantage de ne pas abîmer les cellules, contrairement aux acides ; le fond était recoloré par le bleu de méthylène, ou de préférence par l'hématéine et l'orange ; cette dernière coloration met mieux en lumière les détails histologiques, notamment l'aspect des noyaux.

Tels sont les procédés techniques que nous avons suivis dans nos recherches. Nous les avons décrits en détail, discutant les arguments qui nous les ont fait choisir. Cet exposé peut paraître fastidieux, mais nous avons cru devoir nous y arrêter, et cela pour plusieurs raisons : c'est, d'une part, l'importance de la méthode ; grâce à cette technique appropriée, M. Roger a constaté, avec notre aide, les modifications de la moelle, dans cer-

taines infections et intoxications, l'étude des coupes permettant de se rendre compte de la multiplication et de la disposition des éléments. D'autre part, nous avons entrepris, dans ce mémoire, l'étude des faits sur lesquels nous n'avons trouvé aucun document antérieur pouvant servir de base et de point de départ. Il nous fallait donc exposer les procédés mis en œuvre, pour que l'on puisse juger la valeur de nos observations et les contrôler par de nouvelles recherches.

Ces arguments nous paraissent suffisants pour excuser ce long exposé technique.

CHAPITRE II

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE MÉDICALES DE LA MOELLE OSSEUSE DE L'HOMME ET DU LAPIN ADULTES

SOMMAIRE. — 1^o *Partie anatomique.* — Signification du mot anatomie médicale.

A. — *Moelle du lapin.* — Consistance molle. Couleur gris rosé. — 3 zones au point de vue de l'anatomie topographique : a) zone centrale, formée par l'artère engainée aux trois quarts dans un large sinus sanguin ; b) zone corticale, constituée par des fibres serrées, contenant des cellules ; c) zone moyenne, avec ses aréoles graisseuses limitées par de fines fibrilles ; aux points nodaux des travées, on trouve des amas de cellules. — Nerfs de la moelle. — Cellules de la moelle : leucocytes mononucléaires, polynucléaires, lymphocytes, granulations des leucocytes, globules rouges nucléés, myélopaxes, cellules du tissu conjonctif.

B. — *Moelle de l'homme.* — Absence de trois zones nettement distinctes. — Plusieurs sinus plus petits que chez le lapin. — Lobule médullaire. — Travées plus déliées contenant plus de globules rouges et moins de cellules que chez le lapin. — Absence de couche corticale.

2^o *Partie physiologique.* — Nous n'insistons pas sur le rôle de la moelle osseuse dans l'ostéogénèse. — Fonction hématopoïétique : production de globules rouges ; production de globules blancs. — Rôle dans les infections et les intoxications.

1^o Partie anatomique.

Avant d'étudier les modifications du tissu médullaire chez les tuberculeux, il nous faut bien connaître l'anatomie de la moelle osseuse à l'état normal. Toutes nos recherches ayant porté sur des adultes, nous n'exposerons que l'anatomie de ce tissu chez l'adulte. On sait, en effet, que la moelle des os des animaux jeunes présente des caractères particuliers ; elle est plus rouge, plus molle et plus riche en cellules que celle des animaux arrivés à leur parfait développement. Ce sont là des particularités sur lesquelles nous ne nous arrêterons pas, contentons-nous d'établir une fois pour toutes que nos recherches anatomo-

pathologiques et expérimentales ont été poursuivies uniquement chez l'adulte.

Aussi bien, si nous cherchons, dans les auteurs, l'exposé de l'anatomie normale de la moelle osseuse de l'adulte, trouvons-nous de nombreuses contradictions ; on ne peut se faire d'après ces travaux qu'une idée assez confuse de la structure de ce tissu. Certes les belles recherches de Bizzozero, Neumann, Malassez, Arnold, Denys, etc., nous ont fait connaître les cellules de la moelle ; ses vaisseaux ont été décrits par Morat, ses nerfs, par Variot et Rémy ; mais tous ces éléments ont été considérés séparément, abstraits pour ainsi dire des parties ambiantes ; on a fait l'étude analytique des parties constituantes de la moelle osseuse sans en jamais faire la synthèse. D'autre part les auteurs considèrent comme normales des moelles modifiées sinon altérées ; Arnold (1) lui-même, dans son travail si intéressant sur l'anatomie et la physiologie de la moelle des os, conseille de prendre comme matériel d'étude, de la moelle rouge et lymphoïde, parce que cette dernière est plus riche en éléments cellulaires ; or c'est là, comme nous le verrons, une moelle que l'on ne peut considérer comme normale, du moins chez l'adulte.

C'est pourquoi M. Roger a repris avec moi l'étude de la moelle normale au point de vue de l'anatomie topographique. Sans entrer dans des discussions, sans chercher à faire le résumé complet des travaux antérieurs, je tâcherai d'exposer ce qui est indispensable à la compréhension de mes recherches. Je décrirai le plus simplement et le plus succinctement possible ce que l'on trouve dans une coupe de moelle normale. On pourra de la sorte superposer la description de la moelle normale à celle d'une moelle pathologique et tirer des conclusions de cette comparaison. Il ne faudra donc pas chercher dans ce chapitre un exposé complet de l'anatomie du tissu médullaire, cet exposé ne rentre pas dans le plan de ce travail. Nous n'étu-

(1) ARNOLD. Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarkes. *Virchow's Archiv.*, vol. 140, 1895, p. 411.

dierons la moelle normale qu'en tant que devant servir à comprendre les altérations de la moelle osseuse pathologique. Nous nous efforcerons, en un mot, de faire l'anatomie médicale de la moelle des os.

Cette étude ne portera pas seulement sur la moelle osseuse de l'homme, mais aussi sur celle du lapin. Il nous faut, en effet, connaître le tissu médullaire de cet animal, pour nous rendre compte des modifications de la moelle dans nos expériences. Ajoutons que, pour bien comprendre la disposition de la moelle osseuse humaine, il est indispensable d'avoir étudié ce tissu chez le lapin. Ce n'est que par la comparaison de la moelle du lapin, plus simple, avec le tissu beaucoup plus complexe de l'homme, qu'on arrive à s'orienter dans ce dernier et à saisir la valeur de ses différentes parties. Chez le lapin, les diverses régions sont nettement différenciées et limitées; chez l'homme, au contraire, la texture est moins typique et moins simple en même temps. Cependant, comme nous le verrons, on peut d'une façon très générale et approximative, retrouver, chez l'homme, la même disposition que chez le lapin. La moelle de l'homme semble constituée par plusieurs moelles de lapin accolées. Chacune de ces parties constitue, pour ainsi dire, un lobule médullaire. Mais ajoutons immédiatement que cette manière d'envisager les choses est théorique, qu'il n'y a pas de délimitations entre les différents lobules, qu'ils présentent une indépendance toute relative au point de vue pathologique. La disposition des parties de chaque département est si variable chez l'homme qu'il est souvent fort difficile de déterminer le centre de la petite région.

Nous commencerons donc par faire l'anatomie médicale de la moelle des os du lapin adulte, pour aborder ensuite la description de la moelle des os de l'homme.

Anatomie médicale de la moelle des os du lapin. — Une fois extraite de l'os, la moelle du lapin garde la forme de l'étui osseux qui la contenait, grâce au tissu fibrillaire qui lui sert de trame: la partie périphérique de cette trame, de consistance assez ferme

constitue une sorte d'enveloppe au cylindre médullaire. Cependant la moelle s'écrase facilement, ce qui nécessite de grandes précautions pour l'extraction. Sa coloration est gris rosé ; dans les maladies, la moelle devient souvent rouge, ou, au contraire, blanche et nacrée. La surface de coupe est nette et permet quelquefois de distinguer un point central, plus rouge, qui représente la section du sinus. Enfin, plongé dans le réactif de Flemming, le cylindre de moelle noircit rapidement, ce qui est dû à la présence d'une grande quantité de graisse. A l'état pathologique, cette dernière peut disparaître plus ou moins, dans ces cas, la pièce noircit beaucoup moins et garde une coloration jaune noirâtre.

Sur une coupe, colorée par la safranine, ou l'éosine et l'hématéine, coupe comprenant toute la largeur de la moelle, et portant sur un point assez éloigné du trou nourricier de l'os, on distingue trois zones. Ces trois régions sont faciles à délimiter, à première vue, à cause de leur aspect différent. Une zone centrale est représentée par l'artère principale, à parois épaisses, engainée, dans les trois quarts de sa circonférence, par un large sinus sanguin. A la périphérie, délimitant la moelle, on voit une zone corticale, formée par un tissu de fibres serrées ; au milieu de ces fibrilles, anastomosées en réseau très étroit, se trouvent de nombreuses cellules. La zone moyenne constitue, à proprement parler, le tissu médullaire ; elle est constituée par un réseau de fibrilles fort minces qui s'anastomosent entre elles, de façon à circonscrire de larges aréoles arrondies ou polygonales. Les espaces ainsi délimités sont occupés par les cellules graisseuses. Aux points nodaux, qui répondent aux angles de plusieurs polygones, on trouve, en général, un amas de quelques cellules, quatre à cinq le plus souvent.

La zone centrale, constituée par l'artère entourée de son sinus, forme une sorte d'axe vasculaire qui parcourt la moelle. Le sinus présente, le plus souvent, une forme ovulaire ; ses dimensions sont, en général, assez considérables. Il est limité par les travées fibrillaires. Il nous a été impossible de déterminer, d'une façon précise, si sa cavité se continue directement

avec les espaces qui séparent les fibrilles, pour former les travées où se trouvent les éléments cellulaires. Cependant, sur certaines préparations, il semble bien que la cavité du sinus communique avec les espaces trabéculaires. A un fort grossissement on voit en effet deux fibrilles se séparer, à la limite du sinus, laissant un petit espace entre elles, par leur écartement ; il se forme, de la sorte, une espèce de petit estuaire par lequel le contenu de la travée paraît se déverser dans le sinus. Mais on peut se demander si cet aspect n'est pas en rapport avec un artifice de préparation, soit que la coupe ait passé obliquement, soit que la fibrille si délicate, qui délimite, en d'autres points, le sinus, ait été déchirée par le rasoir. Le sinus contient des globules rouges auxquels sont mêlés de nombreux leucocytes ; on y voit aussi une certaine quantité de substance amorphe, colorée en rose clair par l'éosine ; nous retrouverons la même matière répandue dans les travées de la moelle. La forme du sinus est, en général, ovale, quelquefois, cependant, elle est arrondie avec un contour plus ou moins régulièrement circulaire. L'artère centrale présente une disposition assez curieuse. Par les trois quarts de sa circonférence, elle est libre et plonge, pour ainsi dire dans la cavité du sinus ; par l'autre quart elle est en rapport avec les travées médullaires, dont les fibrilles viennent s'insérer sur sa paroi. Cette disposition de l'artère centrale et du sinus présente quelques modifications, suivant le point de la moelle que l'on examine. Si l'on étudie des coupes portant sur des parties rapprochées du trou nourricier de l'os, on voit le grand sinus quitter sa position centrale et se diriger vers la périphérie ; il finit par atteindre la zone corticale et il est très probable qu'il se continue alors avec la veine médullaire efférente, quoique nous n'ayons pu constater cette continuité. Aux mêmes régions, l'artère principale devient aussi périphérique, mais, en même temps, elle se dégage du sinus ; ces deux vaisseaux, au lieu d'être engainés, deviennent dès lors indépendants. En d'autres points, surtout vers les extrémités osseuses, l'artère peut se diviser en deux ou quatre branches, de sorte que le sinus, très considérable dans ce cas, contient plusieurs artères ;

chacune d'elles présente la disposition typique déjà décrite; cette anomalie semble d'ailleurs assez rare. Beaucoup plus fréquemment le sinus se bifurque en même temps que l'artère; on trouve alors plusieurs sinus contenant chacun leur artère. Enfin, si la coupe passe dans une partie de la moelle où l'artère a déjà quitté le sinus, on trouve le sinus nettement délimité sur toute son étendue et, à peu de distance de lui, l'artère plongée en plein tissu médullaire.

La zone moyenne constitue, à proprement parler, le parenchyme de la moelle osseuse. Elle contient une grande quantité de graisse; mais cette graisse a été enlevée par le xylol, au cours des manipulations. Ainsi débarrassée de la graisse, dont la coloration noire, sous l'influence de l'acide osmique, empêcherait de distinguer les détails histologiques, la zone moyenne présente l'aspect d'un réseau à mailles délicates très analogues à celles d'un filet. Les travées, d'une finesse extrême, sont limitées par de très minces fibrilles accolées, laissant entre elles un espace virtuel; dans leur intervalle sont placées les cellules qui, quand elles se multiplient, décollent les fibrilles, en même temps que la graisse des aréoles intercalaires diminue. À l'état normal, la région moyenne de la moelle est extrêmement pauvre en éléments cellulaires. Ce n'est guère qu'aux points nodaux, où les fibrilles s'écartent un peu, pour constituer la bifurcation de la travée, que l'on trouve quelques petits amas de cellules plongées au milieu d'un peu de substance amorphe. De plus, on voit, dans la plupart des coupes, six à sept artérioles secondaires qui cheminent parallèlement au grand axe de la moelle, ou prennent une direction légèrement oblique. Enfin, mais ceci est une disposition rare, on peut rencontrer dans les coupes quelques veines situées au milieu des travées médullaires. Existe-t-il des capillaires dans la moelle osseuse? Le fait est difficile à préciser. Le plus souvent les globules rouges semblent situés dans l'intervalle des fibrilles; ils forment de petits amas ou bien se trouvent mélangés aux autres éléments. Même quand la congestion est intense, le sang n'est pas contenu dans de vrais capillaires, mais il est amassé dans les lacunes

interfibrillaires. Cependant, dans quelques coupes, on trouve des capillaires nets. Il n'existe pas de vaisseaux lymphatiques dans la moelle des os.

Dans la zone corticale, les fibrilles sont beaucoup plus serrées. Elles circonscrivent de petites logettes, par leurs anastomoses multiples et dirigées en tous sens. Les aréoles graisseuses sont beaucoup moins volumineuses. Les logettes renferment, les unes de la matière amorphe, les autres des cellules au nombre de une ou deux.

Les nerfs de la moelle des os ont été étudiés par Variot et Rémy (1) chez divers animaux et chez l'homme à l'aide de l'imprégnation par le chlorure d'or. Ces auteurs ont montré que les nerfs suivent le trajet des vaisseaux et se divisent avec eux ; ils sont appliqués à leur surface. Il existe des fibres à myéline et sans myéline, ces dernières plus nombreuses chez le lapin. On n'a pas trouvé de terminaisons nerveuses.

Ces notions d'anatomie topographique de la moelle osseuse une fois posées, il nous faut étudier rapidement les cellules médullaires. Nous nous bornerons à décrire ce que nous avons vu dans nos coupes, sans discuter les opinions des auteurs.

Il existe dans la moelle des os trois grandes variétés des cellules : des globules blancs, des éléments contenant de l'hémoglobine, enfin des cellules géantes.

On trouve dans la moelle toutes les variétés de globules blancs, variétés qui ont été délimitées d'une part d'après les caractères du noyau et du protoplasma, d'autre part d'après les réactions colorantes des granulations répandues dans le protoplasma d'un certain nombre d'entre eux.

On constate facilement dans les coupes colorées par l'éosine et l'hématéine des *leucocytes mononucléaires* nombreux. Leur noyau est rond ou ovalaire, quelquefois de forme irrégulière. Il est limité par une fine membrane nucléaire représentée sur la coupe par une ligne très délicate ; la substance du noyau se colore

(1) G. VARIOT et RÉMY. Sur les nerfs de la moelle des os. *Journal de l'anatomie et de la physiologie*, 1880, vol. 16, p. 273.

en violet clair par l'hématéine, elle est parcourue par un fin réseau chromatique présentant quelques points nodaux de coloration foncée. Le diamètre de ces éléments varie entre $8\ \mu$ et $11\ \mu$, dans la moelle normale. Quelquefois, mais plus rarement, le noyau a la forme d'un fer à cheval, dans ce cas il se colore en violet plus foncé et présente un réseau analogue au précédent. Le protoplasma se colore en rose par l'éosine. Il présente le plus souvent un contour un peu irrégulier ; le noyau a souvent une situation excentrique. Quelquefois les limites de la substance du protoplasma n'est pas nette. Dans certains cas ce dernier présente des granulations sur lesquelles nous reviendrons.

Les *leucocytes polynucléaires* sont moins nombreux que les précédents. Ils présentent une forme arrondie, en général plus régulière que celle des mononucléaires. Ils contiennent de deux à quatre noyaux souvent fort petits, se colorant bien en violet par l'hématéine, mais présentant un réseau chromatique moins net que les mononucléaires. Tantôt le protoplasma se colore en rose par l'éosine ; tantôt il ne prend pas ce réactif colorant. Leur volume varie entre $8\ \mu$ et $10\ \mu$.

Les *lymphocytes*, quoique peu nombreux dans la moelle normale, sont faciles à déceler même à un faible grossissement. Leur aspect est en effet très caractéristique. Ce sont de très petites cellules à noyau très fortement coloré en violet entouré d'une mince couche de protoplasma. Dans certains lymphocytes la couche protoplasmique est si mince qu'elle passe facilement inaperçue et que tout l'élément semble constitué par un noyau sans protoplasma. Dans certains lymphocytes le protoplasma est plus abondant et forme autour du noyau qui présente toujours les mêmes caractères une couche peu épaisse facile à distinguer.

Pour étudier les granulations il faut avoir recours à d'autres réactifs. On sait que Ehrlich a distingué dans les leucocytes plusieurs variétés de granulations suivant leurs réactions colorantes ; ce sont des granulations éosinophiles qui prennent facilement les couleurs acides d'aniline notamment l'éosine ; des granulations basiphiles qui se colorent par les couleurs basiques ; des granulations amphiphiles qui prennent indifféremment les

couleurs acides et les couleurs basiques ; enfin les granulations neutrophiles qui, n'ayant d'affinité ni pour les couleurs basiques, ni pour les couleurs acides, se colorent par un mélange de couleurs basiques et de couleurs acides. Ehrlich soutient qu'une même cellule ne contient qu'une seule variété de granulations. Mais Arnold (1) admet d'une part que la réaction colorante des granulations peut varier suivant le degré de concentration du liquide colorant, d'autre part, qu'un même élément peut renfermer diverses variétés de granulations. Cet auteur se demande si les cellules amphiphiles ne sont pas des cellules contenant à la fois des granulations acidophiles et basiphiles, les unes ou les autres étant mises en évidence suivant le réactif employé. En tout cas cette hypothèse est très vraisemblable, et les arguments de cet auteur sont fort difficiles à réfuter.

Les granulations éosinophiles se distinguent aisément sur des préparations colorées par l'éosine et l'hématéine. Sur des coupes colorées par le liquide composé d'Ehrlich les noyaux des cellules apparaissent en vert plus ou moins foncé, les granulations éosinophiles en gris sale, les granulations neutrophiles en violet foncé ; enfin l'hémoglobine prend une belle couleur jaune orange ; ce réactif donne des colorations très nettes et très différenciées. Les granulations basiphiles se colorent bien avec une solution de dahlia.

Dans la moelle normale les granulations éosinophiles sont nombreuses, elles sont contenues dans des leucocytes mononucléaires ou dans des polynucléaires.

Les granulations neutrophiles encore plus nombreuses que les précédentes se trouvent dans les mêmes espèces de cellules. Les granulations basiphiles sont extrêmement rares ; et peut-être s'agit-il dans les cellules où nous les avons vues de granulations amphiphiles ; mais il est difficile de préciser ce point.

Les *globules rouges nucléés* découverts par Bizzozero et Neumann sont caractérisés par ce fait que le protoplasma chargé

(1) Julius ARNOLD. Zur morphologie und Biologie der Zellen der Knochenmarks. *Virchow's Archiv.*, 1895, vol. 140, p. 411.

d'hémoglobine se colore en rouge cuivre ou rouge brique par l'éosine, en jaune orange par le liquide composé d'Ehrlich ; en faisant varier le point il donne des reflets cuivrés et comme métalliques quand il est coloré par l'éosine. Le noyau ne présente pas de contour net, il est comme diffusé dans la masse protoplasmique ; tantôt il se colore en violet foncé, tantôt en violet plus clair. La forme et le volume de ces éléments sont variables. Tantôt nettement arrondis, du volume d'un globule rouge ordinaire, ou plus grands, ils présentent quelquefois des bourgeons latéraux ressemblant aux globules rouges. Malassez fait jouer un rôle important à ces bourgeons dans la formation des globules rouges. Enfin on trouve répandus au milieu des autres cellules un certain nombre de globules rouges typiques.

Ajoutons encore qu'à côté des éléments nettement différenciés, il existe certaines formes intermédiaires qui établissent des transitions entre ces différents types de cellules.

Il nous faut maintenant décrire des cellules très curieuses que l'on trouve dans la moelle normale, mais qui sont particulièrement abondantes et volumineuses dans certaines moelles modifiées, nous voulons parler des cellules géantes. Mais avant d'aller plus loin, il faut nous entendre sur les termes que nous emploierons pour éviter toute confusion. Nous savons en effet qu'il existe dans le tubercule des cellules particulières que l'on appelle aussi cellules géantes. Or nous aurons à les décrire longuement et à discuter leur nature dans le cours de ce travail. Si nous conservions le nom de cellule géante à la fois aux grandes cellules de la moelle et aux cellules du tubercule, cela nuirait certainement à la clarté de nos descriptions. Pour qu'il n'y ait pas d'erreur possible, nous désignerons les cellules géantes de la moelle des os sous le nom de myéloplaxes en forçant un peu et en étendant le sens que Robin donnait à ce mot. Il ne décrivait en effet sous ce nom que les cellules à noyaux multiples et non celles à noyau-bourgeonnant qui ont été étudiées par Bizzozero ; nous nous croyons cependant autorisé à cette légère incorrection de langage dans l'intérêt de la précision de nos descriptions.

Les myélopaxes se présentent sous plusieurs aspects différents. Leur protoplasma est coloré en rose plus ou moins foncé; quelquefois il prend très vivement la couleur. Leur forme est variable : tantôt arrondis, ils sont souvent triangulaires ou ovalaires, quelquefois leur forme est irrégulière. Ils mesurent en général de 27 à 40 μ . Quelques-uns, très petits, n'ont que 21 μ ,5 et contiennent un gros noyau vésiculeux assez analogue à celui des leucocytes mononucléaires avec sa même enveloppe nucléaire et son fin réseau chromatique. Le noyau, vivement teinté en violet présente des dimensions qui varient en général de 16 à 20 μ . Il peut affecter plusieurs dispositions : souvent il forme au centre de la cellule une masse arrondie d'aspect muriforme; à un très fort grossissement on constate que le noyau est formé par une sorte de boudin contourné sur lui-même, envoyant des bourgeons latéraux; ce boudin est limité par une mince membrane nucléaire à contours nets et contient un fin réseau chromatique avec de petits points nodaux; le boudin est plus ou moins contourné sur lui-même, affectant les dispositions les plus variées; le noyau siège le plus souvent au centre de la cellule, mais quelquefois il est refoulé vers l'un des pôles. D'autres fois le noyau n'est pas unique, mais il existe cinq à six noyaux secondaires, moins colorés que ceux des cellules précédentes et groupés en fer à cheval ou en couronne. Enfin il existe quelques rares myélopaxes mesurant en moyenne 24 μ , qui sont arrondis et qui semblent simplement constitués par un noyau.

Ajoutons que l'on trouve souvent dans les travées une certaine quantité de substance amorphe semblant agglutiner les éléments.

D'autre part, on constate aussi la présence de cellules oblongues appliquées sur les travées de la moelle présentant un noyau plus ou moins allongé; ce sont des cellules fixes du tissu conjonctif; ces éléments sont très importants à connaître au point de vue de l'histogénèse du tubercule, comme nous le verrons par la suite. Les caractères du noyau, la forme du protoplasma, permettent de les diagnostiquer sans grande difficulté.

Ajoutons enfin que toutes les cellules ne présentent pas un aspect net et typique qui permet de les faire entrer dans l'une quelconque de ces classes. Entre les cellules à aspect caractéristique, il s'en trouve d'autres qui présentent des propriétés intermédiaires et qui établissent des transitions entre les différents types que nous avons admis.

La moelle osseuse du lapin rapidement décrite, il nous faut maintenant étudier l'anatomie topographique de celle de l'homme. Nous insisterons surtout sur les différences de texture et de structure de ce tissu chez l'un et chez l'autre. Nous nous guiderons pour cela sur le travail que M. Roger et moi avons publié sur ce sujet (1).

Anatomie médicale de la moelle des os de l'homme. — Pour faire l'étude de l'histologie topographique de la moelle osseuse normale on se heurtait à une première difficulté: les individus qui succombent sont atteints de maladies, infectieuses ou non, qui peuvent avoir modifié l'aspect histologique du tissu. Cependant, en comparant un très grand nombre de préparations provenant de sujets décédés dans des conditions les plus diverses, nous avons rencontré deux moelles qui nous semblent avoir conservé un aspect normal. Ces deux moelles ont été recueillies, l'une sur un homme de vingt et un ans ayant succombé à une tuberculose aiguë, l'autre sur une femme de vingt ans, morte de scarlatine puerpérale, sans aucune infection streptococcique.

Ce qui frappe tout d'abord quand on examine une coupe de moelle osseuse humaine normale à un faible grossissement, c'est qu'elle ne présente pas cette division si nette en trois régions que nous avons observée chez le lapin; on ne trouve pas un sinus central avec son artère, une couche moyenne aréolaire, et une zone corticale formée par un tissu fibrillaire condensé et bourré de cellules. On constate sur la coupe la présence de plusieurs sinus, mais ces sinus sont beaucoup plus petits, beaucoup moins nettement délimités que chez le lapin. Dans chacun de

(1) ROGER et JOSUÉ. *Société de biologie*, 27 mars 1897.

ces sinus entourant plus ou moins régulièrement une artère ou ne contenant pas de vaisseaux du tout, on voit se terminer des lacunes pleines de sang qui occupent l'intérieur des travées du tissu aréolaire. Il semble pourtant que chaque artère entourée de son sinus forme le centre d'une petite région distincte, d'une sorte de lobule. Mais ajoutons de suite que cette distribution est loin d'être régulière : bien des sinus ne contiennent pas d'artère ; il existe d'autre part des artères volumineuses qui ne sont pas contenues dans la cavité d'un sinus ; certains sinus leur forment des gaines très incomplètes ; enfin, parfois, il n'existe ni artère volumineuse, ni sinus. Cependant, au point de vue pathologique quand il existe sur des coupes à la fois des parties proliférées et d'autres qui le sont moins, il semble que la distribution des modifications de la moelle soit plus ou moins nettement commandée par la disposition des sinus. On trouve enfin des artérioles assez nombreuses sur la coupe et quelquefois des veines à parois normalement constituées.

On retrouve dans la moelle osseuse de l'homme le même tissu aréolaire à mailles remplies de graisse ; mais les travées sont plus déliées et les globules rouges qu'elles renferment sont plus abondants. Par contre, le nombre des cellules est beaucoup moins considérable. A peine trouve-t-on par places une ou deux cellules appartenant pour la plupart au groupe des lymphocytes ou des leucocytes mononucléaires. Quelques-uns de ces derniers contiennent des granulations éosinophiles. Les autres variétés de cellules, notamment les globules rouges nucléés, sont plus rares ; nous n'avons pas rencontré de myéloplaxes. La moelle de l'homme, même jeune, est donc beaucoup moins riche en éléments cellulaires que la moelle du lapin adulte ; elle semble présenter une plus grande tendance vers l'évolution conjonctive, car on trouve un grand nombre de cellules fusiformes, appliquées contre les parois trabéculaires.

Non seulement il n'y a pas de couches séparant les différentes parties de la moelle et délimitant des lobules nets, mais même à la périphérie de la coupe on ne voit pas de couche corticale formée par la condensation des fibrilles, comparable à celle que

l'on trouve chez le lapin. La moelle humaine est simplement limitée à sa périphérie par une fibrille un peu plus épaisse que celles du reste de la coupe.

Telles sont les notions d'anatomie topographique et médicale indispensables pour la compréhension des lésions que nous décrirons plus loin. Nous allons exposer de même la physiologie de ce tissu, ne cherchant pas à être complets, mais à donner une idée exacte de nos connaissances actuelles, encore bien incomplètes sur le rôle de ce tissu.

2° Physiologie médicale de la moelle des os.

Nous n'exposerons dans ce chapitre que les faits les plus importants, et surtout ceux qui ont quelque rapport avec l'évolution des infections et les réactions de l'organisme contre celles-ci. Nous verrons plus loin l'importance de ces constatations au point de vue de l'étude de la moelle osseuse des tuberculeux. Nous retrouverons en effet chez ces derniers un certain nombre de modifications fonctionnelles que l'on a déjà constatées dans d'autres infections.

Laissant de côté avec intention le rôle de la moelle dans l'édification de l'os par les ostéoblastes et dans le remaniement des travées osseuses par les ostéoclastes, fonctions qui sont actives dans le jeune âge, nous aborderons immédiatement l'exposé des *fonctions hématopoïétiques* du tissu médullaire.

La moelle des os contribue en effet à la formation des éléments constitutifs du sang et au renouvellement de ceux-ci. Elle donne naissance à la fois à des globules rouges et à des globules blancs.

La *production des globules rouges* dans la moelle des os se fait par l'intermédiaire des globules rouges nucléés découverts par Bizzorero (1) et Neumann (2). Ce sont ces éléments à protoplasma

(1) BIZZORERO. Sulla funzione ematopoietica, etc. *Gaz. medica Italiana Lombarda*, novembre 1860.

(2) NEUMANN. *Centralbl. für medic. Wissenschaft*, n° 44, 1868, p. 689.

chargé d'hémoglobine que nous avons décrits plus haut qui donnent naissance aux globules rouges. Par quel mécanisme ces éléments différents comme forme du globule rouge adulte forment-ils les globules rouges? Plusieurs opinions sont en présence et la question est encore discutée. Suivant Bizzozero, Neumann, Kollicker, le noyau du globule rouge nucléé se détruit et c'est la masse protoplasmique restante qui constitue le globule rouge. Pour Rindfleisch, le noyau est expulsé, il est en quelque sorte éliminé, et le protoplasma infiltré d'hémoglobine prend une forme discoïde pour constituer le globule rouge. Telle n'est point l'opinion de Malassez (1). Cet auteur pense que les globules rouges ne sont pas constitués par les globules rouges nucléés privés de leur noyau par un mécanisme quelconque. Mais les globules rouges se forment comme de véritables boutures détachées de la cellule-mère ou cellule globuligène. Celle-ci présente à sa surface des bourgeons qui se pédiculisent pour se séparer ensuite de la cellule-mère et constituer de la sorte les globules rouges adultes. Les cellules-mères, ou éléments globuligènes, peuvent d'ailleurs se multiplier par division indirecte.

Quel que soit le mécanisme de ces transformations des éléments nucléés à hémoglobine, un fait est certain, c'est que c'est bien à leurs dépens que se forment les globules rouges du sang. En effet, Danilewsky et Selensky (2) ont montré que l'injection sous-cutanée ou intrapéritonéale de rate ou de moelle osseuse jeune détermine chez les animaux en expérience l'augmentation du nombre des globules rouges nucléés. Si l'on augmente la masse sanguine, comme l'a fait Rebustello (3), qui injecte du sang dans la cavité abdominale du cobaye et du chien, on constate une diminution manifeste du nombre des globules rouges néoformés par la moelle osseuse. D'autre part, les sai-

(1) MALASSEZ. *Loco citato*.

(2) DANILEWSKY et SELENSKY. Ueber die Blutbildende Eigenschaft der Milz und des Knochenmarkes. *Pflüger's Archiv.*, LXI, p. 264.

(3) REBUSTELLO. Influence de l'augmentation de la masse sanguine sur le pouvoir hématopoïétique de la moelle osseuse. *Archives de biologie*, XXII, 1, 1894.

gnées répétées amènent une augmentation considérable des éléments colorés de la moelle osseuse et la présence de beaucoup de ces cellules en voie de scission indirecte, comme l'ont montré Bizzozero et ses élèves. Ces derniers résultats sont contestés par Hayem (1).

La conclusion qui ressort de ces travaux anatomiques et expérimentaux c'est que la moelle des os concourt à la formation et à la rénovation des globules rouges du sang par l'intermédiaire des globules rouges à noyaux contenus dans le tissu médullaire.

D'autre part, la moelle osseuse donne également naissance à des globules blancs. Nous avons vu plus haut que l'on observe dans la moelle osseuse toutes les variétés de leucocytes et nous insisterons sur l'importance de cette constatation dans les infections et les intoxications. Les auteurs qui ont noté la quantité considérable d'éléments blancs du sang contenus dans la moelle osseuse ont cherché à donner la preuve expérimentale du rôle actif de la moelle osseuse dans la production de ces cellules.

Bizzozero, après avoir constaté que la moelle des os de la grenouille d'été est une moelle osseuse en état d'activité d'aspect lymphoïde, tandis que la moelle des grenouilles d'hiver est au contraire une moelle grasseuse, c'est-à-dire une moelle au repos, recherche la proportion des éléments blancs aux éléments rouges dans le sang de ces animaux pendant les deux périodes de leur vie. En hiver on trouve 3,88 cellules blanches pour 100 globules rouges ; en été, la proportion est de 8,97 leucocytes pour 100. Il semble donc bien que dans ce cas le nombre des globules blancs du sang soit en rapport avec l'état de la moelle des os.

Neumann (2) a recherché directement le nombre des globules blancs dans le sang de la veine du fémur de la grenouille. Il découvre cette veine et comprime le fémur avec une pince ; un peu de sang s'écoule par la veine incisée, ce sang que l'on peut recueillir à l'aide d'un tube capillaire contient un grand

(1) HAYEM. Du sang, p. 602, 1889.

(2) NEUMANN. *Berliner klin. Wochenschrift*, 1878. p. 131.

nombre de globules blancs. M. Roger a refait cette expérience avec nous ; mais nous avons obtenu des résultats variables et beaucoup moins concluants que ceux de Neumann ; il est vrai que nous opérions sur des grenouilles d'hiver.

Roïetzky (1) compte les globules blancs du sang de l'artère nourricière du tibia du chien et de la veine correspondante. A l'état normal il y a un peu plus de leucocytes dans la veine que dans l'artère, mais cette différence n'excède pas ce que l'on observe dans toutes les régions du corps. Au contraire, chez des chiens présentant de la leucocytose pathologique le nombre des globules blancs est beaucoup plus grand dans la veine ; les globules que cet auteur considère comme des leucocytes âgés (globules blancs murs) sont les plus abondants.

Arnold (2) cherche également, mais par des moyens différents, à démontrer le passage des globules blancs formés au niveau de la moelle dans le sang de la circulation. Cet auteur injecte des poudres inertes (cinabre ou noir de fumée) en suspension dans de l'eau salée physiologique dans le canal médullaire du fémur du lapin ; les cellules de la moelle englobent les grains de matière colorante. Arnold retrouve des globules blancs contenant des grains de matière colorante dans les différents organes. Pour éviter l'action de la pression du liquide injecté, il introduit dans l'os des cylindres de gomme contenant les mêmes substances en suspension et il obtient le même résultat ; il insère également dans le tissu médullaire un fil de fer et il retrouve des cellules contenant des grains jaunes de sels de fer dans la moelle et dans les organes. De ces expériences, Arnold conclut au passage des globules blancs de la moelle osseuse dans le sang.

Enfin les auteurs ont attribué une fonction différente à la moelle des os. Cet organe serait un centre de réfection des globules. Les globules rouges décrépés seraient amenés dans la

(1) I.-P. ROÏETZKY. Contribution à l'étude de la fonction hématopoiétique de la moelle osseuse. *Archives des Sciences biologiques* (Saint-Petersbourg), tome V, p. 221, 1897.

(2) ARNOLD. Zur morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. *Virchow's Archiv.*, vol. 140, 1895, p. 411.

moelle osseuse ; ils y seraient remaniés et transformés en globules neufs ; ou bien leur pigment servirait à former de nouveaux globules. Quoi qu'il en soit, la présence de blocs de pigment dans certaines cellules des moelles en activité semble bien démontrer que des globules rouges y sont détruits.

Enfin, Heidenhain attribue des fonctions sécrétoires importantes aux cellules géantes qui, comme les expériences l'ont montré, n'ont que peu ou pas la propriété d'englober les corps étrangers.

En somme, la moelle osseuse a un rôle hématopoiétique extrêmement important ; elle contribue à la formation des globules rouges et des globules blancs du sang.

Mais c'est surtout dans les infections et les intoxications que la moelle osseuse présente des modifications intéressantes, modifications qui sont sans doute en rapport avec la défense de l'organisme. Cette défense s'opère par deux procédés : par la phagocytose ou englobement des microbes par les cellules migratiles, et par les modifications humorales, certaines humeurs acquérant des propriétés antibactériennes et antitoxiques. Il semble que des modifications de la moelle surviennent dans les deux cas, comme M. Roger l'a démontré avec nous.

On voit en effet dans les infections des changements importants dans la texture de la moelle osseuse, dans le nombre et la disposition des cellules. Busch (1) avait déjà montré que la moelle des os du côté opposé à celui où il produisait une ostéomyélite chez le chien devenait rouge, molle, et présentait les caractères de la moelle lymphoïde et proliférée.

Tornier (2), dans une expérience, voit des myéloplaxes apparaître dans la moelle osseuse de grenouille à la suite d'injections à cet animal, de cultures d'un bacille court dont il n'a pas déterminé la nature, tandis que, suivant cet auteur, on ne trouve pas normalement de myéloplaxes dans la moelle osseuse de cet

(1) Busch. Ueber die Veränderung des Markes der langen Röhrenknochen bei experimentell erregter Entzündung eines derselben. *Berliner klin. Wochens.*, 1^{er} avril 1878, p. 473, n° 13.

(2) Oscar TORNIER. *Thèse de Breslau*, 1890.

animal. Il croit que l'apparition des myéloplaxes est due à l'action des microbes.

M. Roger a constaté avec nous des modifications à distance dans la moelle osseuse des animaux infectés par le staphylocoque. Après la production d'un abcès à staphylocoques sous la peau d'un flanc, la moelle des os les plus éloignés devient rouge et diffluente. A l'examen microscopique on trouve une multiplication extrêmement marquée des cellules de la moelle; les toxines staphylococciques ont la même action. Nous avons constaté des modifications analogues de la moelle humaine dans les mêmes conditions. Ces changements sont sans doute en rapport avec la fonction protectrice de la moelle des os contre les infections; c'est à l'activité du tissu médullaire qu'il faut attribuer son aspect spécial dans ces cas. Nous avons démontré que cette multiplication cellulaire se produit sous l'influence des toxines. Sans doute aussi le système nerveux sert d'intermédiaire dans l'action à distance des infections sur la moelle des os.

Le même phénomène se produit dans les cas d'infection générale, notamment dans l'infection staphylococcique, dans celle par le streptocoque et par la bactériémie charbonneuse.

Dans les intoxications, notamment dans l'intoxication diphtérique, on constate des changements analogues du tissu médullaire, avec quelques différences de détail cependant. De même les sérums normaux ou pathologiques déterminent des multiplications cellulaires spéciales. Tous ces faits semblent bien démontrer que la moelle osseuse a un rôle anti-toxique et sécrétoire, mais cette partie de la physiologie de la moelle des os est encore à l'étude.

Pour nous résumer, nous voyons que la moelle osseuse présente des fonctions hématopoïétiques sur lesquelles ont insisté les auteurs qui ont étudié spécialement ce tissu. D'autre part, dans les infections et les intoxications on y trouve des modifications qui sont sans doute en rapport avec la défense de l'organisme. La moelle agit de deux façons dans ces cas: par les leucocytes auxquels elle donne naissance, elle favorise la fonction de phagocytose, par ses sécrétions elle joue probablement

un rôle à la fois antimicrobien et antitoxique. Ajoutons cependant que les essais d'opothérapie médullaire n'ont pas donné de résultats à MM. Charrin et Chassevant, Gilbert et Garnier.

En somme, on voit que la moelle osseuse joue un rôle important dans les infections et les intoxications.

DEUXIÈME PARTIE

LA MOELLE OSSEUSE CHEZ LES TUBERCULEUX

CHAPITRE PREMIER

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Nous venons de voir dans le chapitre précédent que les infections déterminent des modifications importantes dans la structure de la moelle osseuse. Pour que ces changements de texture se produisent, il n'est pas nécessaire que l'agent infectieux se localise dans le tissu médullaire ; il ne s'agit pas là d'un processus local occasionné in situ par l'action du microbe ; mais c'est par un mécanisme tout différent que ces modifications surviennent dans le tissu de la moelle des os. Une altération infectieuse toute locale, en apparence du moins, un abcès sous la peau du flanc du lapin par exemple, s'accompagne de changements de texture manifestes dans la moelle des os les plus éloignés ; le tissu médullaire prolifère et sur des coupes les aréoles graisseuses ont presque disparu étouffées par les autres éléments : leucocytes de différentes variétés, globules rouges nucléés, myélopaxes qui remplissent presque toute la préparation. Ainsi, une infection à détermination locale sans aucun rapport de contiguïté avec l'os amène une abondante multiplication des cellules médullaires. C'est là une action à distance, une sorte de rentissement de la lésion locale sur

tout l'organisme, même sur les régions les plus éloignées de l'altération primitive. C'est là une nouvelle preuve très frappante de l'intime synergie des différentes parties de l'être vivant, aucune ne pouvant être lésée sans que son atteinte n'amène des modifications dans toutes les autres fonctions. Celles-ci sont obligées de s'accommoder et de lutter dans la mesure de leurs moyens contre l'ennemi commun. Certains organes sont spécialement destinés à fournir les moyens de défense contre l'envahisseur : ce sont les organes hématopoiétiques. On conçoit donc qu'ils présentent d'importantes modifications dans les infections même les plus localisées en apparence. Tel est le cas de la moelle des os.

Bien mieux, la moelle osseuse de l'homme n'est presque plus représentée chez l'adulte que par du tissu cellulo-graisseux ; elle a perdu ses fonctions très actives dans le jeune âge. Mais, qu'il survienne une infection, une intoxication, la moelle des os redevient ce qu'elle était dans l'enfance ; elle reprend ses fonctions pour protéger l'organisme. Ses éléments cellulaires qui étaient d'une extrême rareté alors que les organes n'avaient pas à lutter deviennent au contraire très nombreux, ils infiltrent les travées et donnent à la texture générale du tissu un aspect fort analogue à celui que l'on observe chez le lapin dans les mêmes circonstances. La moelle des os de l'homme adulte est donc un organe à fonction latente n'entrant en activité qu'à l'occasion d'une cause provocatrice qui l'incite. Tissu banal sans différenciation dans les conditions normales, il prolifère activement quand l'organisme entre en lutte et fait appel à son secours pour être protégé et maintenu dans son intégrité.

Par quel mécanisme cette multiplication des cellules de la moelle osseuse agit-elle contre les agents infectieux et toxiques ? Il est très probable que le rôle de la moelle osseuse est double dans ces cas. D'une part elle fournit au sang qui les portera au point lésé de nombreux globules blancs. Ceux-ci ont pour mission, comme l'a démontré Metschnikoff, d'englober, de digérer, de détruire les germes pathogènes. La moelle osseuse donne naissance aux leucocytes destinés à exercer la fonction

de phagocytose. Mais ce n'est pas tout; ces éléments ont certainement une action sécrétoire. Il est très probable qu'ils élaborent des substances antitoxiques et bactéricides. Ne voit-on pas les cellules médullaires se multiplier activement dans certaines intoxications notamment dans l'intoxication par le poison diphtérique? Les sérums antitoxiques ont d'ailleurs une action analogue sur la moelle des os. Il semble donc bien que dans l'infection la moelle osseuse n'ait pas seulement pour rôle de fournir des cellules à propriétés phagocytaires à l'organisme, mais on doit admettre que d'importantes fonctions sécrétoires lui sont dévolues dans ces conditions.

Cette multiplication des cellules de la moelle dans les cas d'infection locale éloignée de l'os est un processus qui semble très général, on l'observe également dans la tuberculose pulmonaire. C'est là une des variétés de modifications que nous avons constatées du côté de la moelle des os chez les tuberculeux. Ce n'est pas à proprement parler une lésion, une altération du tissu. A notre avis il s'agit d'une modification fonctionnelle; on surprend pour ainsi dire la moelle en pleine activité. Les changements d'aspect sont simplement dus à ce que l'on examine le tissu à des stades différents de sa fonction. De même les glandes, suivant qu'elles sont à l'état de repos ou d'activité sécrétoire, suivant que l'excitation nerveuse est forte ou faible, présentent des aspects histologiques variables sans que l'on soit en droit de dire qu'il existe des lésions; on assiste seulement aux phases successives de l'acte sécrétoire. De même les modifications de la moelle sont en rapport avec le rôle physiologique de ce tissu, elle ne sont donc pas une lésion mais un indice de l'activité fonctionnelle de l'organe.

A côté de cette première variété d'altérations à distance de la moelle osseuse nous en avons constaté d'autres. Bien entendu il s'agit toujours de lésions produites sans intervention directe du bacille de Koch. Dans ce cas ce ne sont plus de simples modifications à distance, mais de véritables lésions que nous aurons à décrire. Ces altérations sont probablement causées par l'action des toxines tuberculeuses sur le tissu

médullaire. Certaines d'entre elles sont peut-être la conséquence de l'hyperfonctionnement de l'organe, d'une sorte d'usure qui se produirait à la suite d'une activité trop grande. Nous avons constaté dans différents cas de la sclérose manifeste de la moelle osseuse avec des lésions artérielles d'aspect un peu spécial.

Enfin dans un cas nous avons trouvé des lésions de dégénérescence amyloïde à la fois dans la rate, la moelle des os et d'autres organes. Il s'agissait d'un sujet atteint de tuberculoses multiples des membres et du poumon.

Telles sont rapidement énumérées les modifications et lésions à distance de la moelle des os chez les tuberculeux sans action locale du bacille, sans production de lésions tuberculeuses proprement dites.

Mais dans d'autres circonstances le bacille de Koch entraîné par le sang peut venir se fixer dans la moelle osseuse pour y déterminer des altérations à proprement parler tuberculeuses en rapport avec la présence du bacille lui-même. Appliquant avec Marfan à la tuberculose le terme dont Fournier s'est servi pour la syphilis, nous pourrions dénommer les modifications précédentes paratuberculeuses, tandis que celles qui forment ce second chapitre sont bien à proprement parler tuberculeuses. De même qu'à côté d'altérations manifestement syphilitiques il en existe d'autres qui ne portent pas la marque spécifique de l'infection: ce sont ces lésions auxquelles Fournier a donné le nom de parasyphilitiques; de même, à côté de lésions nettement tuberculeuses où l'on peut déceler le bacille, il en est d'autres d'ordre plus banal, secondaires, que l'on pourrait appeler paratuberculeuses. Après avoir étudié les modifications paratuberculeuses de la moelle osseuse, il nous faudra étudier la tuberculose de la moelle des os. Celle-ci est intéressante au point de vue histologique et expérimental. Nous verrons que l'on peut tirer parti de la structure de ce tissu pour étudier avec fruit l'histogénèse du tubercule. En effet dans la moelle osseuse se trouvent réunies toutes les variétés de leucocytes, des cellules du tissu conjonctif, des

fibrilles; il sera intéressant de voir comment ces différents éléments se comportent et réagissent en présence du bacille. Nous constaterons pour ainsi dire de visu par quelles variétés de cellules sont englobés les bacilles; nous verrons ensuite le tubercule se constituer aux dépens de celles-ci, et suivant jour par jour l'évolution de la lésion nous pourrions discuter avec fruit les différentes théories qui ont été émises sur le mode de production du tubercule et des cellules géantes tuberculeuses.

En somme il existe chez les tuberculeux deux grandes classes, deux grandes variétés de modifications ou de lésions de la moelle osseuse: 1° des modifications à distance, nullement dues au bacille de Koch, mais en rapport avec la défense de l'organisme ou causées par les toxines tuberculeuses: ce sont des altérations qu'on pourrait nommer paratuberculeuses; 2° des lésions à proprement parler tuberculeuses déterminée par l'action in situ du bacille de Koch: c'est le tubercule de la moelle osseuse.

CHAPITRE II

MODIFICATIONS A DISTANCE DE LA MOELLE OSSEUSE DES TUBERCULEUX

SOMMAIRE : — *Énumération des modifications* : 1° Prolifération cellulaire ; 2° Sclérose ; 3° Association de la prolifération et de la sclérose ; 4° Dégénérescence amyloïde.

1° *Prolifération cellulaire*. — Étude macroscopique : couleur rouge, consistance molle. — Étude microscopique : topographie des lésions ; distribution lobulaire des modifications. — Prolifération peu intense : travées élargies, lacs sanguins. Prolifération intense : la coupe présente l'aspect d'une nappe de cellules. Forts grossissements : la prolifération porte surtout sur les leucocytes mononucléaires. — Étude expérimentale : A. Dans toutes les tuberculoses locales expérimentales, on constate chez le lapin une prolifération très intense portant surtout sur les leucocytes mononucléaires dans la moelle des os éloignés de la lésion. B. Les injections de tuberculine sous la peau du lapin déterminent les mêmes modifications. Ces modifications sont analogues à celles que l'on constate chez l'homme.

2° *Sclérose*. — Étude macroscopique : couleur jaune ou rouge, consistance ferme. — Étude microscopique. Faible grossissement : épaississement des fibrilles, gangue conjonctive périartérielle. Fort grossissement : cloisonnement des travées par des fibrilles secondaires ; gangue fibrillaire périartérielle. — Étude expérimentale : A. Nous avons reproduit la sclérose chez le lapin dans des tuberculoses locales expérimentales. B. La tuberculine injectée sous la peau, surtout à petites doses répétées, détermine chez le lapin la sclérose de la moelle des os.

3° *Association de la prolifération et de la sclérose*. — Siègent souvent en des régions différentes de la moelle chez l'homme. Coexistent dans les mêmes régions chez le lapin.

4° *Dégénérescence amyloïde*.

Les modifications à distance de la moelle osseuse des tuberculeux sont de plusieurs ordres. L'une est en rapport avec la fonction même de la moelle des os, c'est la prolifération cellulaire ; les autres sont de véritables lésions. Quoi qu'il en soit, nous aurons à étudier successivement :

1° La prolifération cellulaire de la moelle osseuse ;

2° La sclérose ;

3° Les cas où la sclérose s'associe à la prolifération ;

4° Là dégénérescence amyloïde.

Si nous faisons le relevé de nos observations, nous constatons que sur les quatorze cas étudiés il en est deux qu'il faut classer à part et qui seront discutés dans le cours de ce travail ; il s'agit de deux moelles de tumeurs blanches prélevées au voisinage des articulations malades. Dans les douze cas restants, nous avons trouvé une seule fois la moelle normale, deux fois de la prolifération pure, deux fois de la sclérose sans autre modification, cinq fois de la prolifération associée à de la sclérose, une seule fois des tubercules de la moelle, une seule fois de la dégénérescence amyloïde, dans ces deux derniers cas, il y avait en même temps de la multiplication des éléments cellulaires du tissu médullaire.

1° Prolifération cellulaire de la moelle osseuse.

L'augmentation du nombre des cellules de la moelle osseuse s'observe souvent chez les tuberculeux soit seule, soit associée à des lésions, puisque sur nos 12 cas restants, nous l'avons constatée 9 fois. Elle est plus rarement isolée (2 fois seulement). Les considérations précédentes expliquent la grande fréquence de cette modification du tissu médullaire, puisque cette multiplication cellulaire est intimement unie aux processus de défense de l'organisme. Pour le moment nous nous occuperons uniquement de la moelle proliférée sans coexistence, d'aucune autre altération.

La moelle osseuse proliférée présente une coloration rouge plus ou moins foncée, allant du rose au rouge cerise, au lieu de la couleur jaune de la moelle grasseuse normale. Sa consistance est très diminuée, elle est très molle, quelquefois même pâteuse, ce qui rend son extraction délicate. Plongée dans la liqueur de Flemming, elle noircit moins vite et moins fort que la moelle grasseuse. Ces caractères physiques de la moelle proliférée doivent être attribués aux nombreuses cellules de

consistance molle qui l'infiltrant, à la congestion intense qui s'y produit, enfin à la diminution ou à la disparition de la graisse médullaire.

Étude topographique. — Déjà à l'œil nu on distingue facilement les coupes de moelle proliférée quand le processus est très intense ; la coloration des coupes est beaucoup plus marquée ; elles paraissent plus opaques que les coupes de moelle grasseuse. Ces dernières en effet sont si transparentes qu'on ne les voit presque pas sur la lame sans le secours du microscope, ce qui est dû à la délicatesse du tissu qui les compose.

Le farcissement cellulaire ne se fait pas d'emblée sur toute l'épaisseur de la moelle. L'envahissement par les cellules n'est d'abord que partiel ; certaines portions sont bourrées de cellules alors que d'autres présentent à peu près leur texture normale ou le plus souvent des altérations d'un autre ordre. D'une façon générale, quand la prolifération cellulaire ne porte pas sur toute la coupe, elle présente une distribution vaguement systématisée. Il semble qu'elle procède lobule par lobule. Certains lobules, c'est-à-dire certaines régions constituées par un sinus entouré d'une portion de parenchyme médullaire sont modifiées, tandis que les voisins ne présentent pas de prolifération. Quelquefois la délimitation entre ces parties est nette et brusque. Mais il ne faut pas oublier que cette manière d'interpréter la distribution des altérations médullaires est pour une grande part schématique et qu'il est souvent impossible de délimiter les lobules de la moelle de l'homme.

Quand la prolifération cellulaire est peu marquée on voit dans une région plus ou moins étendue de la moelle osseuse les travées élargies. Celles-ci, comme nous l'avons dit, et comme on peut s'en rendre compte sur la planche, ne sont représentées à l'état normal que par un simple trait dont il est souvent difficile de distinguer le double contour ; elles sont limitées par deux très minces fibrilles accolées, extrêmement grêles et légèrement sinueuses. Les éléments cellulaires s'infiltrant entre les fibrilles, les écartent et finalement donnent à la travée

l'aspect d'un boyau plus ou moins large suivant la quantité de cellules qui s'y trouvent. Entre les fibrilles limitantes on voit des trainées de cellules qui s'unissent et s'anastomosent aux points nodaux du réseau. A ce niveau, c'est-à-dire dans les régions où plusieurs travées s'unissent, il existe souvent des masses de cellules plus considérables. Par suite de l'augmentation d'épaisseur des travées, la graisse des cellules graisseuses situées dans les mailles a diminué de quantité ; les aréoles ont perdu ce que les travées ont gagné. D'une façon générale le tissu semble comme épaissi ; il a perdu sa gracilité délicate. Par places au milieu des régions proliférées on peut voir de véritables lacs sanguins ; les globules rouges sont quelquefois infiltrés dans les travées mêmes et mêlés aux cellules ; par places ils forment des amas où ils ne sont pas mélangés à d'autres éléments. Les lacs sanguins sont arrondis, ovalaires ou irréguliers : ce sont de vrais sinus dans lesquels manque seulement la présence d'une artère. Dans certaines moelles ces lacs sont très étendus et très nombreux ; quelquefois de larges trainées sanguines situées dans des travées viennent s'y jeter ou bien unissent deux lacs entre eux. A ce faible degré d'infiltration cellulaire, les coupes de moelle ont encore conservé vaguement l'aspect normal ; on y reconnaît les travées, les aréoles graisseuses, les sinus.

Il n'en est plus de même quand les modifications sont très marquées. Des régions entières de la coupe se présentent sous l'aspect de nappes cellulaires plus ou moins étendues. Jamais cependant chez l'homme les modifications n'existent au même degré dans une grande étendue. Toujours on trouve des régions, sur la même coupe le plus souvent, où elles se présentent avec l'aspect décrit précédemment. Dans cette nappe de cellules on distingue par places des aréoles graisseuses perdues pour ainsi dire au milieu des cellules ; elles sont beaucoup plus petites que normalement, et semblent comprimées, écrasées par l'abondante prolifération cellulaire. Les fibrilles sont noyées au milieu des cellules et cachées par elles ; on les distingue cependant à un fort grossissement. On reconnaît facilement un certain nombre

de myélophaxes répandus sur la coupe et des amas de pigment sanguin jaune brillant; tous ces détails se voient déjà à un faible grossissement. Enfin ici également on trouve des lacs sanguins analogues à ceux que nous avons déjà décrits; rarement ils présentent la disposition typique entourant une artère. En somme les modifications sont analogues à celles que nous avons étudiées précédemment, mais beaucoup plus marquées. Dans le premier cas les travées étaient encore nettes et se distinguaient facilement quoique épaissies et infiltrées de cellules; ici au contraire les travées ont presque complètement disparu et sur toute la coupe, ou du moins sur la plus grande partie de celle-ci on ne trouve plus qu'une nappe de cellules. Mais c'est là une question de degré; entre ces deux cas extrêmes on trouve tous les intermédiaires. Les travées peuvent encore être distinctes par places et avoir disparu en d'autres régions, d'autres fois on peut encore reconnaître une vague disposition trabéculaire dans les masses cellulaires. On trouve dans tous ces cas des artères plus ou moins nombreuses répandues sur la coupe, entourées ou non de sinus. En somme infiltration cellulaire et congestion, tels sont les deux termes qui résument les modifications topographiques de la moelle osseuse qu'on peut constater à un faible grossissement.

Étude à de forts grossissements. — Mais pour se rendre compte de la nature et de la variété des cellules proliférées, il faut avoir recours à de forts grossissements (obj. imm. 1/12 oc. 3). Toutes les cellules ont augmenté de nombre. On sait en effet combien à l'état normal la moelle grasseuse de l'homme adulte est pauvre en cellules; elle est presque analogue à du tissu cellulo-graisseux. D'autre part certaines variétés de cellules qui n'existent pas dans la moelle normale se trouvent dans le tissu proliféré; tel est le cas pour les myélophaxes. Il résulte de ces faits que l'étude des cellules de la moelle osseuse humaine est fort difficile quand on s'adresse au tissu normal. Elle est au contraire beaucoup plus aisée sur des coupes de tissu médullaire modifié. C'est ce qui explique que la plupart des auteurs

qui ont cherché à élucider la structure de la moelle osseuse aient pris comme matériel de recherche de la moelle rouge, c'est-à-dire modifiée; c'est, comme nous l'avons vu, un reproche auquel n'échappe pas Arnold. Pour décrire les cellules du tissu médullaire proliféré chez les tuberculeux nous résumerons nos observations. Nous ferons une description synthétique de ce que nous avons constaté dans nos coupes. Il faut ajouter d'ailleurs que ces modifications se présentaient avec les mêmes caractères dans presque toutes nos observations, il n'existait guère que des différences de détail; on s'en rendra facilement compte en se rapportant aux documents qui sont réunis à la fin de ce travail. Ici encore nous n'avons pas de travaux antérieurs à citer, cette partie de l'anatomie pathologique des lésions à distance de la tuberculose n'ayant pas encore été explorée.

Si toutes les cellules médullaires sont augmentées de nombre chez les tuberculeux il est cependant une variété de cellules qui prédomine sur toutes les autres. Dans toutes les moelles proliférées des tuberculeux ce sont les *leucocytes mononucléaires* qui sont les plus nombreux. Tantôt cette prédominance est très marquée et ces éléments forment la très grande majorité des cellules que l'on trouve sur les coupes. D'autres fois les différences sont moins évidentes; mais en examinant avec soin les préparations et en numérant dans certaines régions comparativement les différentes variétés d'éléments cellulaires contenus dans la coupe on se rend parfaitement compte que la prédominance des leucocytes mononucléaires existe cependant quoique moins marquée. C'est là un caractère constant de la prolifération des cellules dans ces cas; dans une observation où la prolifération était peu marquée, c'étaient encore les leucocytes mononucléaires qui étaient les plus abondants.

Ces leucocytes mononucléaires peuvent se présenter avec leurs caractères histologiques normaux, ou bien ils sont plus ou moins modifiés et altérés; le plus souvent la plupart sont normaux et quelques-uns seulement sont lésés. Leur noyau est ovalaire ou arrondi, il est vésiculeux, limité par un contour net; la substance nucléaire se colore en violet très clair et est

parcourue par un réseau chromatique très délié, présentant de fins points nodaux. On trouve aussi des noyaux en fer à cheval se colorant de la même manière. Le protoplasma se colore en rose par l'éosine ; parfois il forme autour du noyau une lame très mince ; ce dernier a souvent une situation excentrique par rapport à la masse protoplasmique. Quelquefois la quantité de protoplasma est plus grande et forme autour du noyau une couche arrondie régulière ; dans ce cas le noyau est plus petit. D'ailleurs les leucocytes mononucléaires sont d'une façon générale moins volumineux chez l'homme que chez le lapin. D'autres fois les leucocytes sont altérés, le noyau se colore mal, son réseau chromatique est moins net et moins fin, à un degré beaucoup plus marqué le noyau a presque complètement disparu et n'est plus représenté qu'à contours vagues mal délimités par une masse violet clair ou ne prenant même plus l'hématéine. Enfin le noyau peut disparaître complètement et la cellule n'est plus représentée que par une masse de protoplasma plus ou moins coloré. Enfin il est une altération que l'on trouve souvent, c'est la forme irrégulière du noyau dont le contour n'est plus arrondi, mais semble ratatiné, plissé et comme froncé. Un certain nombre de cellules contiennent de petites masses plus ou moins arrondies de pigment coloré en jaune très brillant par l'éosine ; c'est du pigment d'origine hématique que l'on trouve très souvent dans toutes les moelles proliférées.

Les *leucocytes polynucléaires* sont toujours beaucoup moins nombreux que les précédents. Quelquefois très peu abondants, ils sont dans ces cas très difficiles à trouver sur les coupes. Leur forme est arrondie. Leur protoplasma se colore en rose parfois très clair par l'éosine. Les noyaux au nombre de 2 ou 3 sont petits, ovalaires, disposés irrégulièrement ou en feuille de trèfle.

Les *lymphocytes* sont en quantité variable, mais toujours moins abondants que les leucocytes mononucléaires. Leur noyau se colore vivement par les réactifs. Les uns présentent une couche protoplasmique si mince qu'on a de la peine à la distinguer ; d'autres ont un protoplasma plus abondant. Ils forment souvent des amas au milieu des autres cellules.

Les *myélopaxes* présentent en général un volume moindre chez l'homme que chez le lapin. Peu nombreux par rapport aux autres cellules, ils sont cependant considérablement proliférés, puisque, comme nous l'avons vu, on ne trouve pas ces éléments dans les coupes de moelles graisseuses. Leur protoplasma fortement coloré en rose par l'éosine est limité le plus souvent par un contour net, arrondi, quelquefois ovalaire ou irrégulier. Les noyaux sont beaucoup moins volumineux que ceux des myélopaxes du lapin. Souvent on trouve plusieurs noyaux centraux bien colorés en violet intense par l'hématéine; parfois ces noyaux sont comme plissés et ratatinés. Dans d'autres cellules il existe un noyau unique central souvent disposé en croissant; il est quelquefois un peu contourné et plissé, mais jamais il ne présente les plicatures et bosselures multiples que l'on observe chez le lapin. Le réseau chromatique des noyaux est moins fin et moins délié et ne donne pas les figures élégantes que l'on constate chez cet animal. Enfin certains myélopaxes ont complètement perdu leur noyau, et ne sont plus représentés que par la masse protoplasmique. Ce protoplasma lui-même peut être altéré et prendre mal la matière colorante, il se colore alors en rose plus ou moins clair et ses contours peuvent perdre de leur netteté.

Les *cellules fixes du tissu conjonctif* conservent en général leur aspect normal. Très minces, avec un noyau allongé à enveloppe nucléaire mince, substance nucléaire peu colorée avec réseau chromatique fin et délicat présentant des amas nodaux ponctiformes, elles sont appliquées sur les travées. Mais dans certains cas elles sont augmentées de nombre et de volume, restant cependant facilement reconnaissables.

Les *cellules graisseuses* semblent diminuées de nombre, la graisse ayant disparu en beaucoup de points. Elles ont gardé leur caractère normal. Elles ressemblent aux cellules du tissu conjonctif, mais en diffèrent par la forme semi-lunaire de leur protoplasma, par la présence de la vésicule graisseuse vidée par les manipulations.

Les *globules rouges nucléés* sont tantôt très nombreux, tantôt

au contraire très rares dans les coupes. Ils se reconnaissent à la teinte cuivrée, brillante que prend leur protoplasma sous l'influence de l'éosine et à leur noyau souvent très coloré mais à contours diffus. Les uns sont arrondis ; d'autres présentent des bourgeons latéraux. Ajoutons que dans certaines préparations on trouve des leucocytes mononucléaires dont le protoplasma se colore par places à la manière de l'hémoglobine ; ce sont des leucocytes qui contiennent une certaine quantité de matière colorante du sang.

Les *globules rouges* amoncelés par places sous forme d'amas, comme nous l'avons vu, sont en d'autres régions mêlés aux autres espèces de cellules ; il y a le plus souvent une congestion assez marquée.

Ajoutons qu'il existe par places des amas considérables de pigment coloré en jaune par l'éosine. Ces masses pigmentaires arrondies, formées souvent par plusieurs grains accolés sont réfringentes, de coloration jaunâtre sur les coupes non colorées, jaune rosé avec reflets cuivrés dans les préparations traitées par l'éosine. Rarement libres, elles sont le plus souvent contenues dans le protoplasma de leucocytes de volume différent. Elles se colorent en noir par le sulfhydrate d'ammoniaque, elles sont donc constituées par des sels de fer. Par contre, si l'on fait la réaction du ferrocyanure et de l'acide chlorhydrique, ils ne se colorent pas au bleu de Prusse à moins de recourir à un artifice. Si l'on a eu soin de détruire les matières organiques qui entourent les granulations pigmentaires par la potasse, la coloration apparaît dans tous les grains qui ont été ainsi débarrassés des substances qui empêchaient les réactifs de les atteindre. Ces amas pigmentaires ne sont pas particuliers à la moelle osseuse des tuberculeux ; nous les avons constatés dans d'autres moelles humaines proliférées.

Enfin la recherche des *granulations* par les réactifs appropriés nous a démontré que les granulations neutrophiles colorées en violet par la liqueur composée d'Ehrlich sont les plus nombreuses, puis viennent quelques rares éosinophiles.

En résumé, il existe très fréquemment chez les tuberculeux

des modifications importantes de la moelle osseuse, modifications à distance, nullement dues à la présence de bacilles dans ce tissu ; de ces modifications la plus fréquente, la plus importante est la multiplication des éléments cellulaires de la moelle. Il se produit un vrai farcissement du tissu par ces nombreuses cellules qui élargissent les travées, étouffent les aréoles graisseuses. Parmi les cellules, ce sont les leucocytes mononucléaires qui prédominent de beaucoup et notamment ceux qui contiennent des granulations neutrophiles. Ces faits concordent bien avec les constatations d'Ehrlich qui a observé que dans le sang des tuberculeux les leucocytes mononucléaires l'emportent de beaucoup sur les polynucléaires (1).

Les myéloplaxes absents dans les coupes de moelle graisseuse apparaissent dans le tissu proliféré. Ajoutons qu'il existe souvent une congestion intense. D'autre part, ces modifications, quand elles sont parcellaires, semblent présenter une répartition lobulaire.

Une importante objection peut être faite immédiatement à ces constatations qui, si elle était justifiée, enlèverait toute valeur à ces observations. Ces modifications de la moelle osseuse des tuberculeux sont-elles bien en rapport avec la tuberculose, ne sont-elles pas dues aux infections secondaires si fréquentes chez ces malades ? En effet, M. Roger a constaté avec moi que la moelle osseuse tant des animaux que de l'homme prolifère dans un grand nombre d'infections (staphylocoque, streptocoque, etc.) on pourrait donc supposer que la prolifération décrite dans la moelle osseuse des tuberculeux est due aux infections secondaires : on sait que dans les lésions tuberculeuses des poumons, dans les cavernes notamment de nombreux microbes viennent se surajouter au bacille de Koch (staphylocoque, streptocoque, tétragène, etc.). Ces germes ne réagissent-ils pas sur les organes hématopoiétiques et la moelle des os ? Est-ce bien pour protéger l'organisme contre le bacille de la tuberculose que la moelle entre en fonction et non pour le débarrasser de ces microbes sura-

(1) EHRLICH. *Zeitschrift für klin. Medic.*, 1880, vol. 1, p. 559.

joutés ? Certes il est incontestable que les infections secondaires jouent un certain rôle ; mais le bacille tuberculeux est capable à lui seul de faire proliférer la moelle comme nous allons le prouver.

Étude expérimentale. — Pour ce faire, il n'y a qu'un moyen, c'est de s'adresser à l'expérimentation. L'analyse expérimentale peut seule faire le départ de ce qui revient à chacun de ces facteurs. Nous éliminerons par cette méthode l'action des maladies antérieures ou concomitantes (infection secondaire, intoxication : alcoolisme, etc.), dont l'influence peut être considérable, comme nous l'avons vu. Malgré ces avantages de la méthode expérimentale, il ne faut pas oublier cependant qu'elle donne lieu à une nouvelle et importante cause d'erreur ; on peut se demander si l'on est en droit de conclure de l'animal à l'homme ?

Certes, d'une façon générale, le processus est identique chez l'homme et chez le lapin ; il y a cependant une légère différence dans le degré des modifications de la moelle osseuse et la facilité avec laquelle elles se produisent. La moelle du lapin adulte n'est pas complètement grasseuse ; elle présente encore une certaine activité fonctionnelle comme en témoigne la présence de cellules, il est vrai peu nombreuses, dans les coupes. Au contraire la moelle osseuse de l'homme adulte est tout à fait grasseuse et ne semble plus constituée que par du tissu cellulo-grasseux. Pour rendre à cette dernière sa fonction pour « la mettre en train », il faudra une incitation plus forte, plus prolongée que chez l'animal. Ceci nous explique peut-être que si nous avons obtenu une prolifération cellulaire très abondante dans toutes nos expériences chez le lapin, nous ne l'avons pas toujours observée chez l'homme. Chez le premier l'infection est venue seulement exagérer une fonction encore active, quoique à un degré moindre qu'à l'état pathologique ; chez le deuxième au contraire la maladie a rendu à ce tissu sa vitalité, son activité qui avait presque complètement disparu chez l'adulte normal. La moelle des os de l'homme adulte est donc, si l'on peut s'exprimer ainsi, plus résistante à la cause d'excitation, plus inerte ; elle répond

moins vite et moins fort à l'agent qui l'incite. Aussi dans ces recherches expérimentales concluerons-nous certainement de l'animal à l'homme, mais nous le ferons dans la mesure qui nous semble raisonnable en tenant compte des similitudes comme des différences. On peut avancer sans risquer de se tromper, en comparant au point de vue fonctionnel la moelle du lapin à celle de l'homme, qu'une prolifération cellulaire très abondante chez le lapin correspond à une multiplication cellulaire de faible ou moyenne intensité chez l'homme.

Cette réserve faite, il est évident que l'expérimentation seule pourra nous permettre de faire l'analyse du phénomène et de constater s'il est en rapport avec une lésion tuberculeuse éloignée ou avec tout autre facteur pathogène. Si la production de tuberculoses locales chez le lapin amène du même coup une multiplication très intense des cellules de la moelle osseuse nous serons en droit de conclure que la tuberculose entraîne la prolifération des cellules du tissu médullaire. Cette constatation nous permettra donc seule d'affirmer la vraie origine et la vraie signification des modifications histologiques que nous avons trouvées. Elle montre d'autre part la supériorité de la méthode expérimentale aidée par la technique histologique sur les simples constatations microscopiques et anatomopathologiques qui ne permettent pas de préciser la filiation des phénomènes. C'est en étudiant les modifications que l'on amène dans la moelle osseuse de l'animal, quand on détermine chez lui une tuberculose locale éloignée de l'os, que l'on arrive à fixer la cause véritable de ce phénomène chez l'homme et à l'attribuer d'une façon définitive à l'action du bacille de Koch.

Et en effet, quel que soit le siège de la lésion tuberculeuse, on constate toujours une prolifération cellulaire très active dans la moelle osseuse du lapin, prolifération très analogue à celle de la moelle de l'homme, car elle porte sur les mêmes cellules. Certains de ces animaux présentaient un abcès froid sous-cutané après inoculation de cultures de tuberculose sous la peau, chez d'autres on constatait des tubercules dans les poumons après inoculation dans les veines. Enfin nous avons étudié

la moelle osseuse des animaux auxquels nous avons injecté directement des cultures dans la moelle osseuse ; notre examen a porté non seulement sur l'os inoculé, mais encore sur ceux du côté opposé (Voir Exp.) Chez tous ces animaux, alors qu'il n'y avait pas trace de bacilles de Koch ni de lésions dues à la présence du microbe dans la moelle examinée, la prolifération des éléments cellulaires était très marqué. Macroscopiquement la moelle avait une coloration plus ou moins foncée au lieu de la couleur gris rosé normale ; la consistance de la moelle du lapin en général assez ferme était très diminuée. Plongées dans la liqueur de Flemming les moelles noirissaient moins que normalement ; en un mot le tissu médullaire présentait déjà macroscopiquement tous les caractères des moelles dont les cellules se multiplient activement.

A l'examen microscopique, les moelles d'animaux atteints d'abcès froids sous-cutanés, déterminés au niveau du flanc ou de la cuisse par des cultures de tuberculose humaine, présentent une prolifération cellulaire très considérable. Les aréoles graisseuses sont encore visibles mais elles sont très diminuées de volume. Suivant les cas, les travées sont plus ou moins volumineuses ; l'infiltration occupe toute la coupe ou une partie seulement de celle-ci. La congestion est aussi plus ou moins marquée ; tantôt elle manque complètement, d'autres fois au contraire il existe un certain nombre de lacs sanguins semblant converger vers le sinus central. Fait remarquable, même à un faible grossissement on voit par places des amas cellulaires qui paraissent constitués par des cellules de même espèce ; ce sont des leucocytes mononucléaires formant de petites masses régulières.

Chez l'animal comme chez l'homme c'est aux dépens des leucocytes mononucléaires que s'est faite en majeure partie la multiplication cellulaire. Ces éléments prédominent de beaucoup sur toutes les autres variétés ; ces faits expérimentaux sont donc tout à fait analogues à ce que l'on observe en pathologie humaine. Les *leucocytes mononucléaires* se présentent avec leurs caractères normaux. Cependant leur volume

est très variable, à côté de très gros leucocytes atteignant jusqu'à 13 μ , on en voit d'autres qui n'ont que 5 μ ,5. Les noyaux en forme de croissant sont rares dans les coupes. Les *leucocytes polinucléaires*, quelquefois très rares, sont toujours moins nombreux que les mononucléaires. Les *lymphocytes*, les *globules rouges nucléés* quoique plus ou moins multipliés sont toujours moins abondants que les leucocytes mononucléaires. Les *myéloplaxes* sont disséminés sur toute la coupe. Ils sont volumineux, contiennent un noyau en boudin bizarrement contourné, enchevêtré, avec un fin réseau chromatique à points nodaux plus foncés. Le protoplasma est coloré en rose uniforme par l'éosine; quelquefois cependant il présente des vacuoles plus ou moins volumineuses. La forme de ces myéloplaxes est des plus variables, certains sont arrondis, d'autres allongés, d'autres enfin ont un contour tout à fait irrégulier. On observe de plus de curieuses figures d'inclusions cellulaires; des leucocytes sont contenus dans le corps des myéloplaxes. Ces globules blancs inclus dans le corps protoplasmique du myéloplaxe appartiennent la plupart à la variété des lymphocytes. Cependant on voit quelquefois des mononucléaires englobés dans le corps protoplasmique de la grande cellule à noyau bourgeonnant. Dans tous les cas on constate autour du noyau de la cellule incluse une zone claire, non colorée à l'inverse du noyau qui se colore parfaitement; le protoplasma du leucocyte a-t-il perdu la faculté de fixer les matières colorantes, ou bien s'est-il formé une sorte de vacuole autour du leucocyte contenu dans le protoplasma du myéloplaxe, le corps cellulaire du globule blanc ayant disparu, c'est ce qu'il nous a été impossible de déterminer; cependant l'aspect des préparations semble plutôt plaider en faveur de cette dernière hypothèse. On peut se demander encore si ce sont les myéloplaxes qui ont englobé les leucocytes par leur propre activité ou si ce sont ces derniers qui ont pénétré dans le corps protoplasmique du myéloplaxe grâce à leurs mouvements amiboïdes. Si l'on considère le peu de vitalité des myéloplaxes, si l'on tient compte de leur peu de tendance à pousser des pseudo-

podes et à englober des corpuscules solides de quelque nature qu'ils soient, microbes ou autres, on aura plus de tendance à admettre que ce sont les leucocytes eux-mêmes qui ont pénétré dans les myéloplaxes. Ajoutons que ces figures d'inclusions cellulaires sont toujours en rapport avec une prolifération considérable des cellules de la moelle et sans doute avec une activité fonctionnelle très marquée de ce tissu.

L'inoculation dans les veines de cultures de tuberculose humaine ayant déterminé des tubercules du poumon sans localisation au niveau de la moelle osseuse, amène des modifications analogues : même prolifération cellulaire, même prédominance des leucocytes mononucléaires.

Enfin les animaux chez lesquels nous avons porté directement les cultures de tuberculose soit humaine soit aviaire dans la moelle osseuse, ont présenté des altérations anatomiques semblables et absolument comparables dans la moelle des os du côté opposé à l'inoculation. Chez les animaux sacrifiés vingt-quatre heures après inoculation de tuberculose humaine dans le tissu médullaire, la prolifération est très considérable dans la moelle du côté opposé, il existe en même temps une congestion très intense avec formation de véritables lacs sanguins. Mais ici, fait remarquable, les leucocytes mononucléaires, quoique plus abondants que normalement, sont relativement moins proliférés que les globules rouges nucléés et les lymphocytes. Les myéloplaxes sont nombreux et présentent de beaux noyaux contournés en boudins, entourés d'une quantité plus ou moins grande de protoplasma. Ajoutons enfin que les cellules du tissu conjonctif sont assez nombreuses et assez volumineuses.

Au bout de cinq jours, toujours avec la tuberculose humaine, la prolifération est intense du côté opposé à l'inoculation intramédullaire. Mais dans ce cas ce sont les leucocytes mononucléaires qui dominent, quoique les lymphocytes et les globules rouges nucléés soient très abondants également. Par contre les leucocytes polynucléaires sont très rares. Il faut signaler d'assez nombreuses figures karyocinétiques. Les cellules du

tissu conjonctif ont souvent un noyau gonflé. Enfin il existe de nombreux myéloplaxes à noyaux bourgeonnants ou disposés en couronne: on trouve de nombreuses inclusions de leucocytes; parfois le protoplasma des myéloplaxes présente des vacuoles ou une sorte de fissure formant un cercle autour du noyau. À la périphérie de la moelle un certain nombre de noyaux ont de plus un réseau condensé en petits points fortement colorés; on peut se demander si ce n'est pas là l'indice d'une activité cellulaire très marquée.

Dans d'autres expériences d'inoculation directe de tuberculose humaine dans la moelle, la lésion a guéri, ou même l'organisme a triomphé du germe avant la production de la lésion, parfois enfin il s'est produit des foyers secondaires dans la moelle du côté opposé, en sorte que ces expériences ne nous donnent pas de renseignements sur le point qui nous occupe.

Avec la tuberculose aviaire, les résultats ont été à peu près identiques. Trois jours après l'inoculation de tuberculose aviaire dans la moelle osseuse du tibia droit, on constatait au niveau du tibia et du fémur gauches une multiplication assez considérable des cellules médullaires portant surtout sur les leucocytes mononucléaires; les polynucléaires, les lymphocytes et les globules rouges nucléés sont rares. Les myéloplaxes sont très volumineux et quelques-uns présentent des figures d'inclusion de leucocytes.

Au bout de six jours la moelle osseuse du côté opposé à l'inoculation intramédullaire de tuberculose aviaire présente une prolifération plus marquée. Dans ce cas encore ce sont les leucocytes mononucléaires qui prédominent; ils contiennent de grosses granulations éosinophiles et présentent quelques figures de karyocinèse. Les lymphocytes sont moins nombreux. Quant aux leucocytes polynucléaires et aux globules rouges nucléés ils sont très rares. Les myéloplaxes d'aspect varié sont assez nombreux.

Dans les expériences d'inoculation directe de tuberculose aviaire dans le tibia où les animaux ont été sacrifiés plus tardi-

vement, il existait des lésions bacillaires du côté opposé ; il n'y a pas lieu d'en tenir compte dans ce paragraphe.

Ainsi, pour nous résumer, dans tous les cas où nous avons déterminé expérimentalement une tuberculose locale, quel que soit le siège de cette dernière : sous la peau, dans les poumons, dans la moelle osseuse du côté opposé, nous avons constaté une prolifération marquée du tissu médullaire. C'est là un phénomène tout à fait analogue à ce que nous avons observé chez l'homme. Ces constatations expérimentales nous permettent donc d'affirmer dès l'abord que la prolifération cellulaire constatée au niveau de la moelle osseuse de l'homme tuberculeux, sont bien en rapport avec l'infection par le bacille de Koch. Si nous pénétrons davantage dans le détail des choses, si nous cherchons aux dépens de quels éléments s'est faite la prolifération, la preuve devient plus certaine encore, puisque, dans les deux cas, ce sont les mêmes éléments (leucocytes mononucléaires) qui ont surtout augmenté de nombre avec, il est vrai, quelques variantes en plus ou en moins. L'anatomie pathologique unie à l'analyse expérimentale démontre donc que la prolifération des cellules de la moelle osseuse est la conséquence immédiate d'une lésion tuberculeuse siégeant en un point quelconque de l'organisme. Et c'est là un phénomène précoce, puisque nous l'avons vu se produire déjà vingt-quatre heures après l'inoculation de cultures de tuberculose. L'objection qui consiste à attribuer à l'action des infections secondaires la prolifération des cellules de la moelle dans la tuberculose pulmonaire tombe donc devant ces expériences. Ainsi, en quelque point de l'organisme que se produise une lésion tuberculeuse, elle aura pour conséquence la multiplication des éléments cellulaires du tissu médullaire en dehors de toute action locale des bacilles sur la moelle osseuse.

Mais si ce phénomène est constant chez le lapin, si la multiplication des cellules de la moelle se produit toujours dans les cas de tuberculose chez l'animal, pourquoi existe-t-il des faits chez l'homme où la moelle n'est point proliférée ou l'est dans des proportions minimales ? Nous avons déjà insisté sur la diffé-

rence importante qui existe entre la moelle osseuse de l'homme et celle du lapin, la première étant, du moins chez l'adulte, complètement transformée en tissu graisseux, contrairement à ce qui se passe chez l'animal dont le tissu médullaire présente encore un certain degré d'activité. Nous avons montré que l'incitation doit être plus forte et plus prolongée pour amener la prolifération de la moelle humaine adulte, que cette dernière doit être pour ainsi dire mise en train. Ces considérations nous font comprendre cette différence entre la moelle osseuse du lapin et celle de l'homme. Elles nous permettent de saisir pourquoi certaines moelles de tuberculeux, notamment dans la granulie à marche rapide, peuvent être normales, d'autres seulement sclérosées sans multiplication cellulaire ; l'activité moindre de la moelle humaine donne la clef de ces divergences, le processus reste cependant identique et de même nature. L'expérimentation nous a permis de reproduire les lésions observées chez l'homme mais avec quelques différences qui tiennent aux réactions variables suivant les espèces animales. Quoi qu'il en soit, la réalité du processus est bien démontrée, son rapport intime avec la tuberculose ne fait pas de doute. S'il est plus marqué, plus rapide chez le lapin, il n'en existe pas moins chez l'homme ; d'ailleurs même chez l'homme, la prolifération peut être extrêmement intense comme on s'en rend facilement compte sur la planche (comparer avec la moelle normale de l'homme.)

Ceci bien constaté et nettement démontré, il nous faut maintenant étudier le mécanisme même du phénomène, il faut chercher à nous rendre compte des conditions immédiates de la multiplication cellulaire. Il est impossible *à priori* d'admettre que ce soit le bacille lui-même qui détermine le phénomène, puisque dans tous ces cas il n'existe pas de bacilles au niveau de la moelle. Il faut donc supposer que le bacille de Koch agit à distance produisant sur la moelle osseuse une sorte d'appel, d'incitation à entrer en fonction pour protéger l'organisme contre son envahisseur. Sans doute le système nerveux n'est pas étranger à cette fonction ; nous avons vu que les nerfs sont

nombreux dans le tissu médullaire, comme l'ont montré anatomiquement MM. Variot et Rémy ; cette richesse en filets nerveux expliquerait la rapidité du phénomène et son intensité dès le début de l'incitation. Mais il existe un autre intermédiaire entre les deux termes formés par la tuberculose locale d'une part, la multiplication cellulaire de la moelle des os d'autre part. Le bacille de Koch sécrète des poisons, et peut-être ces toxines produisent-elles la prolifération des cellules médullaires, soit directement, soit, ce qui nous semble plus probable, par l'intermédiaire des nerfs. Cette dernière interprétation est plus conforme avec ce que nous savons du mode d'action des microbes sur l'organisme ; ceux-ci n'agissent pas directement, mécaniquement à la manière d'un traumatisme comme on l'a cru pendant longtemps, mais ils déterminent des modifications fonctionnelles ou des lésions par les toxines qu'ils sécrètent. Il semble que les poisons tuberculeux exercent une action sur le système nerveux, et que ce soit par la voie nerveuse que l'incitation arrive au tissu médullaire. D'ailleurs M. Bouchard a insisté sur l'importante action de la tuberculine sur les nerfs vasomoteurs ; on sait que cet auteur a démontré l'influence vasodilatatrice de ce poison. Il est donc très probable que le bacille agit à la fois sur les nerfs vasculaires et sur les nerfs de la moelle osseuse par la tuberculine qu'il sécrète. Expérimentalement il est assez facile de vérifier cette manière d'interpréter la filiation des phénomènes.

En effet, si c'est par ses toxines que le bacille agit sur la moelle osseuse dans les cas de tuberculose éloignée, on pourra reproduire les mêmes modifications du tissu médullaire en injectant de la tuberculine sous la peau des animaux. Il fallait donc rechercher si l'on peut déterminer la multiplication des cellules de la moelle par la tuberculine comme nous l'avons fait par les inoculations de cultures de tuberculose. C'est ce que nos expériences ont pleinement mis en lumière.

Chez tous les lapins qui ont reçu sous la peau trois à quatre centimètres cubes de tuberculine, soit en une fois, soit en plusieurs fois par très petites doses à intervalles irréguliers, il

existe une multiplication très abondante des cellules de la moelle osseuse. Les coupes ont l'aspect de la moelle proliférée ; les travées sont très élargies, bourrées de cellules ; à un degré de plus les travées peuvent être tellement augmentées de volume qu'elles forment de vrais amas de cellules au milieu desquelles se trouvent perdues quelques rares aréoles graisseuses. Nous verrons plus loin qu'il existe souvent en même temps de la sclérose plus ou moins marquée de la moelle, mais nous n'avons pas à insister pour le moment sur cette particularité. Si on recherche avec de plus forts grossissements quels sont les éléments dont le nombre s'est le plus accru, on constate qu'ici encore c'est la même variété de cellules qui prédomine : les leucocytes mononucléaires se sont montrés les plus abondants dans toutes les expériences. Ils sont faciles à reconnaître à leur noyau à contour net, vésiculeux, de forme ovale ; le réseau chromatique fin, délié, présente des points nodaux très petits, très fortement colorés par l'hématéine ; la substance nucléaire prend au contraire une teinte bleue très pâle. Il n'existe que de très rares éléments présentant un noyau en croissant ; on trouve de plus quelques cellules très volumineuses avec des boyaux nucléaires bizarrement contournés. On ne constate que de très rares figures karyocinétiques et il est difficile de déterminer si ce sont les leucocytes mononucléaires ou les cellules fixes du tissu conjonctif qui présentent ces figures de mytose. A la suite d'injections de tuberculine, les leucocytes polynucléaires sont très rares, comme chez les tuberculeux, les lymphocytes et les globules rouges nucléés sont en nombre variable suivant les cas, la congestion est en général peu marquée. Enfin on trouve également de nombreux myéloplaxes à contour, tantôt arrondi, tantôt irrégulier, les uns très volumineux, d'autres plus petits. Certains sont arrondis avec un contour net et présentent un noyau disposé en couronne. D'autres fois le noyau est contourné et présente un réseau chromatique mal coloré ; quelquefois il forme une masse colorée en violet plus ou moins foncé d'une façon uniforme ; dans d'autres cellules on voit un noyau plus ou moins contourné et bourgeonnant avec un réseau chromati-

que fin, délicat, présentant des points nodaux plus fortement teintés. La couche protoplasmique qui entoure le noyau est également variable, plus ou moins épaisse, plus ou moins colorée ; quelquefois le noyau semble nu ou n'est entouré que d'une couche protoplasmique très mince. En somme, chez les animaux auxquels on a injecté de la tuberculine sous la peau, les myéloplaxes sont relativement nombreux et se présentent sous des formes fort diverses ; ces constatations sont tout à fait analogues à celles que nous avons faites à propos de la tuberculose. Quant aux cellules fixes du tissu conjonctif, ici encore leur nombre, leur degré de prolifération est très variable suivant les cas.

On est donc en droit de conclure que le poison tuberculeux produit au niveau de la moelle des os des modifications en tous points analogues à celles que l'on détermine dans le tissu médullaire à l'aide d'inoculations de cultures de bacilles en des régions éloignées de l'os examiné. Dans les deux cas ce sont les leucocytes mononucléaires qui sont les plus nombreux, alors que les leucocytes polynucléaires sont au contraire relativement rares ; les autres cellules présentent un degré de prolifération variable. De ces analogies dans les effets on est bien près de conclure que les bacilles agissent par l'intermédiaire de leurs toxines. Cependant si cela nous semble bien probable, surtout en tenant compte de ce que la pathologie générale nous enseigne sur le mode d'action des microbes, ces expériences, en logique, ne nous permettent pas de porter cette conclusion d'une façon absolue. En le faisant nous introduisons un nouveau facteur dans nos conclusions ; tout ce que l'on peut affirmer d'une façon absolue c'est que la tuberculine a la même action que les cultures de bacilles. Mais de là à dire que c'est par la tuberculine qu'agit le bacille il n'y a qu'un pas, et ce pas est facilement franchi si nous nous rappelons le mode d'action des autres germes. On peut donc conclure en commettant une légère faute de logique, que c'est par la tuberculine que le bacille de Koch actionne la moelle osseuse pour la mettre en activité et la faire proliférer.

Nous aurions désiré rechercher l'action de la nouvelle tuber-

culine de Koch sur la moelle. Nous n'avons pu le faire parce qu'il nous a été impossible de nous procurer cette substance très rare dans le commerce. D'autre part les résultats qu'elle nous eût donnés n'auraient pas eu grande valeur. On sait en effet que les premiers échantillons de cette tuberculine contenaient de nombreux germes surajoutés. Or un grand nombre d'infections font proliférer la moelle des os. Par conséquent si nous avons constaté de la prolifération des cellules médullaires, cela n'eût pas ajouté grand chose aux résultats obtenus.

Si nous voulons résumer en quelques propositions les faits que nous venons d'exposer nous dirons qu'à l'examen de la plupart des moelles osseuses de tuberculeux nous avons constaté une prolifération plus ou moins marquée de la moelle des os. Cette multiplication des cellules de la moelle est bien due à l'infection tuberculeuse et non aux infections surajoutées que l'on observe fréquemment chez ces malades, car si l'on provoque des lésions de tuberculose locale chez les animaux on constate une prolifération identique. Cette multiplication porte surtout sur les leucocytes mononucléaires. Ce sont les toxines tuberculeuses qui agissent sur le tissu médullaire, sans doute par l'intermédiaire du système nerveux. En effet si on injecte de la tuberculine sous la peau du lapin on produit des modifications analogues. Action des lésions tuberculeuses sur la moelle des os par l'intermédiaire de la tuberculine sécrétée par le bacille, tels sont en deux mots les faits tels que nous les comprenons.

Mais il nous faut signaler avant de terminer cette partie de notre travail une exception fort curieuse et d'ailleurs difficile à expliquer. Nous avons examiné la moelle provenant d'os retirés dans des régions avoisinant des tumeurs blanches. Dans tous ces cas nous avons trouvé la moelle des os ayant macroscopiquement l'aspect de la moelle grasseuse normale. L'examen histologique est venu confirmer ces constatations. La moelle présentait la structure du tissu médullaire chez l'homme adulte avec ses grandes aréoles grasseuses, ses travées extrêmement fines et délicates, sa pauvreté extrême en éléments cellulaires. En un mot on avait sous les yeux un type de moelle grasseuse.

Pilliet (1) avait déjà signalé cet aspect grasseux du tissu médullaire au voisinage des tumeurs blanches. « A côté de ces lésions périphériques de l'os viennent les lésions centrales. La plus fréquente est la stéatose de la moelle, ... sous le tissu compact extrêmement restreint, le tissu spongieux se laissait déprimer par la pointe du doigt; le godet ainsi formé laissait couler une graisse huileuse abondante ». Cet auteur a le tort de considérer l'état grasseux de la moelle comme une lésion, alors que c'est en réalité l'état normal de ce tissu. Cette anomalie est-elle due à ce que l'infection n'a pas été assez intense ni assez prolongée pour amener le retour de la moelle osseuse humaine à l'activité cellulaire? Ou bien aurait-on trouvé des modifications si on avait pu examiner la moelle de l'extrémité supérieure du fémur (on sait en effet que les modifications de la moelle progressent toujours de la racine du membre vers son extrémité); c'est ce qu'il nous est impossible de déterminer.

Ainsi à part cette exception, on constate, dans la plupart des cas, une multiplication abondante des cellules de la moelle. Mais comme nous l'avons vu plus haut, à côté de cette modification, on peut observer des altérations plus ou moins profondes du tissu médullaire, isolées ou associées à la prolifération. Parmi ces lésions la plus fréquente, partant la plus importante, est la sclérose de la moelle des os.

2° Sclérose de la moelle osseuse.

En effet dans le paragraphe précédent nous avons étudié des changements de la moelle osseuse liés pour une grande part à la fonction même de ce tissu; ce ne sont donc pas, à proprement parler, des lésions. On doit les classer sous le nom de modifications sans préjuger de leur nature. Elles sont en quel-

(1) PILLIET. Étude sur les lésions diffuses des membres dans la tuberculose articulaire. *Arch. de méd. expér. et d'anatomie path.*, n° 5, 1^{er} septembre 1894, p. 769

que sorte à la limite de l'état normal et de l'état pathologique, car elles sont dues à la fonction même du tissu médullaire ; cette activité fonctionnelle de la moelle ne se révélant d'ailleurs qu'à l'occasion de la maladie.

La sclérose par contre est bien une lésion, une altération du tissu ; ici comme dans d'autres organes elle est causée par des infections ou des intoxications de natures diverses.

Chez les tuberculeux il n'est point rare de trouver des moelles scléreuses sans qu'il y ait ni bacilles ni tubercules au niveau même du tissu médullaire.

La moelle scléreuse de l'homme est en général jaune. Cependant comme nous le verrons, elle peut être rouge, quand il existe en même temps une multiplication cellulaire assez marquée et de la congestion. Sa consistance est ferme, beaucoup plus ferme que celle de la moelle normale, et à plus forte raison elle est plus dure, plus résistante que la moelle proliférée. La fréquence de cette lésion est assez grande chez l'homme tuberculeux, surtout si l'on tient compte des cas où elle est peu marquée et peu étendue. Sur nos 12 observations nous avons trouvé 7 fois de la sclérose du tissu de la moelle osseuse, 2 fois pure, 5 fois associée à la prolifération cellulaire.

Dans les cas de sclérose pure on est frappé, à l'examen à l'œil nu, de l'aspect rosé de la coupe ; celle-ci présente quelquefois en certaines régions des points rouges plus foncés en rapport avec la présence d'un vaisseau épaissi ; cette apparence est due à la couleur rose que donne l'éosine aux fibrilles épaissies. A un faible grossissement on voit immédiatement que les travées sont élargies. Leurs limites sont marquées par des fibrilles épaisses présentant un double contour facile à distinguer. Dans les travées mêmes on constate en général qu'il n'y a qu'une très petite quantité d'éléments cellulaires, le plus souvent épars, rarement réunis en amas ; quelquefois on voit des quantités plus ou moins considérables de globules sanguins répandus dans les travées, rarement réunis en lacs. Ce qui frappe dans beaucoup de cas c'est l'épaississement énorme des artères et la formation d'îlots scléreux à leur pourtour. A l'état normal l'artère est plongée par

une partie de sa circonférence dans un sinus où elle est absolument libre, les autres portions du vaisseau donnant attache à de grêles travées fibrillaires; ou bien en l'absence de sinus elle est en contact par toute sa circonférence avec les fibrilles médullaires délicates. Dans les cas de sclérose l'aspect est complètement modifié; l'artère est entourée d'une gangue conjonctive plus ou moins épaisse, plus ou moins étendue. Souvent à un faible grossissement cette gangue se montre moins colorée, moins foncée que les tuniques artérielles, cet aspect est dû à la texture spéciale du tissu qui entoure l'artère. Quelquefois la masse conjonctive, quand la lésion est très marquée, forme une enveloppe commune à plusieurs artères voisines formant un véritable espace conjonctif dans une partie de la préparation. La sclérose artérielle n'est d'ailleurs pas toujours associée à celle des travées. Cette dernière peut se montrer très nette sur certaines coupes alors que les artères ont leur texture à peu près normale; comme par contre, mais plus rarement, les artères peuvent être scléreuses sans que les travées présentent d'altération.

Si l'on examine les préparations à un fort grossissement, on constate que les travées élargies sont constituées de la façon suivante. De chaque côté elles sont limitées par une fibrille beaucoup plus épaisse que normalement. Nous avons vu en effet qu'à l'état normal les fibrilles limitantes sont d'une minceur extrême, appliquées l'une sur l'autre pour ne s'écarter qu'au niveau des points nodaux; par suite, les cellules graisseuses, n'étant séparées que par les tractus trabéculaires, sont presque en contact les unes avec les autres. Quand la moelle est scléreuse ces travées sont très larges; mais dans leur épaisseur on ne trouve en général pas de cellules, ou du moins le nombre de ces éléments est très restreint. Par contre on y constate des fibrilles secondaires et de la matière amorphe. Cette substance amorphe dont il nous a été impossible de déterminer la nature, mais qui dans les moelles normales semble agglutiner les cellules, existe ici en assez grande quantité dans les espaces trabéculaires; elle se colore en rose clair par l'éosine. Les fibrilles

secondaires très fines naissent de chacune des fibrilles limitantes, s'anastomosent entre elles formant un réseau très délicat. Quand il existe des cellules dans la travée, celles-ci sont contenues dans ce réseau qui les enserre et les sépare les unes des autres. Quelquefois des fibrilles analogues naissent du côté opposé de la fibrille limitante et vont parcourir et cloisonner l'aire de l'aréole; dans certains points il devient même très difficile de distinguer cette dernière, elle est pour ainsi dire perdue au milieu du réseau fibrillaire hypertrophié.

Les artères présentent des tuniques souvent hypertrophiées, mais cet épaissement des tuniques n'est pas la lésion essentielle. A la périphérie de l'artère et l'entourant complètement on voit un tissu fibrillaire plus ou moins serré. Les fibrilles ont une direction concentrique. Leur épaisseur est plus ou moins considérable; il existe au milieu de ces fibres quelques cellules plates dont les noyaux sont allongés parallèlement à la direction des éléments fibrillaires. On dirait que cette gangue périartérielle est constituée par des fibrilles analogues à celles du reste de la moelle, mais condensées et appliquées les unes contre les autres et ne contenant plus de cellules graisseuses.

Ces altérations se présentent d'ailleurs à des degrés variables. Tantôt il n'existe qu'un épaissement minime de la paroi artérielle et du tissu qui l'entoure. Tantôt au contraire l'altération est très marquée. Dans certaines préparations on ne constate qu'un peu d'épaississement des fibrilles représentant le degré le plus minime de la lésion avec quelques cloisons secondaires parcourant les travées; d'autres fois au contraire l'épaississement et la présence des fibrilles secondaires sont des plus manifestes et modifient complètement l'aspect des coupes. Entre ces extrêmes on trouve toutes les variétés.

Tels sont les caractères anatomiques de la sclérose de la moelle osseuse de l'homme. Ces altérations sont-elles bien dues à l'action de la tuberculose agissant à distance sur la moelle des os? Ne doit-on pas incriminer les infections secondaires au cours de la tuberculose pulmonaire, ou les infections et intoxications antérieures, toutes causes ayant pu déterminer des lésions

scéléreuses au niveau du tissu médullaire, comme dans d'autres organes? En somme, nous nous sommes déjà posé une question identique à propos de la prolifération de la moelle osseuse, nous demandant si celle-ci était bien due à l'influence propre du bacille de Koch. Les mêmes procédés nous ont d'ailleurs permis de résoudre le problème. En effet nous avons constaté des lésions scéléreuses très marquées de la moelle chez quelques lapins présentant des tuberculoses locales expérimentales; de plus, nous avons pu déterminer des lésions identiques à l'aide de la tuberculine injectée sous la peau.

Chez deux lapins auxquels nous avons inoculé dans la cavité médullaire du tibia des cultures de tuberculose qui avaient amené des altérations tuberculeuses à marche lente, nous avons constaté, du côté opposé, des lésions de sclérose très marquées de la moelle des os.

L'un de ces animaux avait été sacrifié dix jours après l'inoculation et présentait des lésions tuberculeuses à évolution scléreuse du côté inoculé. Du côté opposé la moelle est manifestement sclérosée. Les travées sont élargies comme chez l'homme, les fibrilles limitant ces travées sont beaucoup plus épaisses que normalement; il existe également de minces fibres secondaires anastomosées en réseau avec des cellules enserrées dans le reticulum. Les artères présentent des lésions très marquées, elles sont entourées de très larges manchons scléreux formés également par des fibres circulaires relativement lâches au milieu desquelles se trouvent répandues de très rares cellules du tissu conjonctif. En un point deux artérioles voisines sont entourées dans une même plaquette conjonctive formant une sorte d'espace périvasculaire. Les lésions sont extrêmement marquées, beaucoup plus intenses qu'on ne les observe en général chez l'homme.

Un autre lapin inoculé de la même façon, sacrifié après seize jours présentait également des lésions à évolution scléreuse du côté inoculé; on trouvait du côté opposé des altérations tout à fait analogues à celles de l'animal précédent. Aucune des nombreuses moelles osseuses de lapin que nous avons étudiées

n'a présenté de lésions scléreuses aussi intenses ni dans la tuberculose ni dans aucune autre maladie ; nous avons trouvé cependant de la sclérose peu marquée chez plusieurs autres animaux.

Ces lésions scléreuses à distance produites par la tuberculose pulmonaire chez l'homme ou par des tubercules locaux chez l'animal, nous semblent présenter un intérêt général ; elles ont été peu étudiées. On a bien signalé la tuberculose comme pouvant être une cause de sclérose artérielle et d'altérations conjonctives dans des organes fort éloignés du point infecté ; Klippel a décrit la sclérose du tissu musculaire dans l'atrophie musculaire des tuberculeux ; cet auteur attribue la sclérose interfasciculaire à l'action des toxines tuberculeuses, mais il ne donne pas la preuve expérimentale de cette action sclérosante du poison tuberculeux. Teissier a étudié la sclérose de l'endocarde des tuberculeux. Si l'on considère que l'évolution scléreuse est fréquente au niveau du tubercule même, ou dans les parties en contact immédiat avec lui ; si l'on ajoute que cette évolution scléreuse est sans doute causée par les toxines du bacille, on conçoit aisément que ces poisons, transportés à distance, puissent actionner d'autres régions de l'organisme et y déterminer l'épaississement scléreux de la trame conjonctive. Nous venons de donner la preuve que ce processus existe du moins au niveau de la moelle des os. Il nous semble que nos observations sont tout à fait probantes. En effet, nous avons éliminé par l'expérimentation une cause d'erreur importante, nous voulons parler des infections et intoxications antérieures ou concomitantes. On peut donc conclure que la tuberculose est capable de déterminer des lésions scléreuses à distance en des points éloignés de la région inoculée et spécifiquement malade.

D'autre part, faisons remarquer que nous avons constaté ces lésions scléreuses du côté opposé chez deux animaux inoculés de la même façon avec un même échantillon de culture pure de tuberculose. Or ces deux animaux présentaient des altérations tuberculeuses à évolution scléreuse manifeste, comme

nous le verrons plus tard, comme on peut d'ailleurs s'en rendre compte en se rapportant aux expériences. Ces altérations scléreuses n'existaient donc pas seulement au niveau du point d'inoculation et autour du tubercule qui s'y était développé, mais des lésions conjonctives identiques s'étaient produites en d'autres régions. On peut se demander si cet échantillon de bacilles ne présentait pas une action particulièrement sclérosante, ou bien si c'est grâce à l'atténuation de sa virulence que sont survenues ces lésions. On sait en effet que ce sont les microbes peu virulents, ou les poisons agissant longtemps et à petites doses répétées qui déterminent la sclérose. On a montré que c'est lorsque l'organisme lutte longtemps contre les germes que cette lésion apparaît. Au niveau du foie notamment, Gilbert a constaté que l'inoculation de tuberculose aviaire au cobaye détermine de la sclérose tuberculeuse, tandis que l'inoculation de tuberculose humaine ne produit jamais cette lésion ; or la tuberculose aviaire est peu virulente pour le cobaye contrairement à l'humaine. Il est donc très probable que deux facteurs sont nécessaires pour produire la sclérose, nous voulons parler de la sclérose locale pérítuberculeuse : d'une part une virulence atténuée, d'autre part un terrain résistant spécial. Mais il est patent que ce n'est pas seulement de la lutte directe *in situ* du microbe que résulte la barrière scléreuse qu'oppose l'organisme à la diffusion et à l'action du germe. Ce n'est pas par sa présence au sein du tissu que le bacille tuberculeux détermine l'induration de la trame conjonctive et son épaissement, ce n'est pas en quelque sorte une réaction de voisinage du bacille de Koch. C'est par la qualité, par la quantité des poisons qu'il sécrète, qu'il donne lieu à cette lésion spéciale. On ne concevrait pas, si le processus était autre, la production de lésions scléreuses à distance, analogues à celles que nous avons observées, et déterminées expérimentalement. Cette action sclérosante du bacille tuberculeux est-elle due à un degré spécial de vitalité et de virulence du bacille ou aux modifications que certains organismes font subir aux conditions biologiques du microbe, ou bien les poisons sécrétés sont-ils modifiés direc-

lement par les humeurs pour devenir sclérosants, c'est ce qu'il est fort difficile de préciser. Quel que soit le déterminisme exact du mode d'action du poison tuberculeux dans ces cas, celui-ci peut agir à distance et déterminer des lésions scléreuses dans différents organes.

L'expérimentation nous a démontré en effet que c'est par l'intermédiaire des toxines que la tuberculose produit la sclérose à distance. Nous avons pu produire de la sclérose de la moelle osseuse par injection de tuberculine dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Chez un des animaux auxquels nous avons injecté trois centimètres cubes de tuberculine sous la peau, nous avons constaté de l'épaississement de la paroi des artères et des fibrilles qui limitent le sinus central; les altérations étaient peu marquées et tout à fait au début; c'était une simple nuance, la couche périartérielle semblant seulement un peu augmentée de volume. Il n'en était pas de même pour d'autres animaux chez lesquels nous avons fait les injections de tuberculine de façon différente. Ces lapins ont reçu de la tuberculine par très petites doses espacées pendant un temps assez long et ont été sacrifiés au bout de dix-huit et vingt et un jours. Chez ce dernier animal les fibrilles du tissu médullaire présentent à peu près leur épaisseur normale; elles semblent cependant un peu augmentées de volume; par contre les artères présentent des lésions manifestes; elles sont entourées d'une gangue fibrillaire très pauvre en cellules; cette gangue prend sous l'influence des réactifs une coloration moins vive que les tuniques mêmes du vaisseau, elle se continue, d'autre part, avec les fibrilles conjonctives du tissu médullaire. L'endartère est également touchée quoique ses altérations paraissent très légères; elle est seulement un peu épaissie. Chez l'autre lapin, la lésion est encore plus marquée. Ce qui frappe tout d'abord à l'examen des coupes c'est l'épaississement très marqué des artères, épaississement qui n'est pas formé aux dépens des tuniques mêmes du vaisseau mais par une sorte de manchon de fibres disposées en zigzag, quoique leur direction générale soit circulaire. A la périphérie,

cette gaine fibrillaire se continue avec les fibrilles de la moelle. Les fibres qui la constituent sont plus épaisses que les fibres normales du tissu médullaire et contiennent de rares éléments cellulaires conjonctifs dans leur écartement. Mais les lésions ne restent pas cantonnées autour des vaisseaux comme dans l'expérience précédente, les fibrilles qui limitent les travées sont également épaissies et des fibrilles secondaires s'en détachent pour aller s'anastomoser en tous sens et enserrer les cellules trabéculaires.

Nous avons donc reproduit expérimentalement la sclérose à distance de la moelle osseuse en déterminant une lésion tuberculeuse locale. D'autre part, à la suite d'injections de tuberculine nous avons constaté également l'épaississement de la trame conjonctive de la moelle. Ceci prouve que ces altérations sont bien en rapport avec la tuberculose et qu'elles peuvent se produire dans des organes très éloignés de l'infection primitive. D'autre part, ces expériences nous renseignent sur le mécanisme de ces lésions ; c'est par l'intermédiaire des toxines sécrétées par le bacille de Koch que se produisent les altérations. Un autre point sur lequel nous désirons attirer l'attention, c'est l'influence du mode d'injection de la tuberculine sur la production de la sclérose. En effet, c'est à la suite d'injections répétées de petites doses pendant un certain temps que les lésions se sont montrées. Ceci est tout à fait conforme à ce que nous savons sur le mode d'action des toxines microbiennes en général pour la production de la sclérose. En effet, les poisons injectés à doses massives ou quand ils sont très concentrés et très actifs déterminent des dégénérescences cellulaires en masse. Au contraire, la sclérose est produite par les poisons peu actifs mais agissant pendant un espace de temps considérable. C'est par l'action lente et continue d'une cause irritante assez faible que se produit la sclérose. Expérimentalement, c'est surtout à la suite d'injections répétées de tuberculine pendant un temps assez long que nous avons vu survenir cette lésion ; or, c'est précisément là ce qui se produit dans les cas de tuberculose locale éloignée de l'os et notamment dans la tuberculose pulmonaire ; le foyer patholo-

gique déverse dans les humeurs de l'organisme d'une façon continue et pendant longtemps des quantités relativement peu considérables de toxines. Celles-ci, à condition que la virulence du germe et la toxicité de ses sécrétions ne soient pas trop grandes, agissent lentement et d'une façon continue. Toutes les conditions sont donc réunies pour déterminer de la sclérose du tissu conjonctif. L'analyse expérimentale nous permet donc d'arriver à un déterminisme assez exact du phénomène. Nous pouvons conclure de nos expériences que des scléroses éloignées peuvent se produire dans la tuberculose pulmonaire, scléroses causées par le bacille de Koch, et plus exactement encore par ses toxines. D'autre part, pour que les toxines tuberculeuses produisent la sclérose, il faut qu'elles soient déversées pendant longtemps à petites doses et qu'elles ne soient pas trop actives.

Il nous reste à insister sur certains caractères anatomiques du tissu de sclérose au niveau de la moelle osseuse. Nous avons vu qu'il est presque uniquement constitué par du tissu fibrillaire ; sa texture est très analogue à celle des fibrilles normales de la moelle des os avec cette seule différence que les fibres sont plus épaisses et plus abondantes et forment des réseaux anastomotiques secondaires dans les travées. Autour des vaisseaux on voit encore des fibrilles à direction générale concentrique, anastomosées cependant entre elles ; il semble que les fibrilles qui se trouvent normalement autour de l'artère se soient à la fois épaissies et multipliées formant des sortes de mailles très serrées mais analogues aux mailles de la moelle. Par contre, les éléments cellulaires sont très rares. En somme, il y a épaississement et hyperplasie des fibrilles conjonctives fondamentales qui forment la trame du tissu. Le processus est facile à suivre dans la moelle des os parce que cette trame y est très lâche et très évidente. La sclérose dans ce cas n'est donc pas une production cellulaire comme on le suppose souvent ; ce ne sont pas des cellules embryonnaires qui, amenées en un point, se transforment d'abord en cellules fusiformes puis donnent naissance aux fibres scléreuses. C'est la trame même du tissu qui, irritée par les poisons, est devenue plus épaisse. Il est très probable que ce processus

très facile à saisir au niveau de la moelle des os est le même dans beaucoup d'autres organes, mais leur trame fibrillaire devenue visible grâce à la sclérose l'est beaucoup moins avant l'apparition de la lésion ; aussi ne peut-on saisir aussi nettement son mode d'apparition et son évolution dans d'autres tissus.

Nous venons d'étudier séparément l'infiltration cellulaire et la sclérose de la moelle. Mais, il est rare de trouver la sclérose absolument pure et sans un degré quelconque de multiplication des éléments de la moelle.

3° Association de la sclérose et de l'infiltration cellulaire.

Souvent dans les coupes de moelle de tuberculeux on trouve à la fois les deux modifications. Sur sept cas de sclérose nous avons trouvé 5 fois cette lésion associée à la multiplication des cellules. Voici ce que l'on observe le plus fréquemment. Une portion de la moelle humaine présente une infiltration plus ou moins abondante de ses travées par des cellules ; elle a tout à fait l'aspect et la structure que nous avons décrits précédemment pour la moelle proliférée ; il n'y a pas trace d'épaississement des fibrilles ou des parois des artères. A côté de ces portions où les cellules ont augmenté de nombre et souvent séparée d'elle par des limites brusques et tranchées, on voit une autre région où les lésions de sclérose sont manifestes et marquées. Dans cette deuxième partie de la moelle il n'y a pas de multiplication cellulaire mais au milieu des travées élargies et limitées par des fibrilles épaisses, on voit s'anastomoser en réseau de fines et grêles fibrilles secondaires dans lesquelles sont éparses quelques rares cellules : lymphocytes, leucocytes mononucléaires ou globules rouges nucléés. Si on cherche à se rendre compte de la distribution de ces lésions on constate qu'elles présentent vaguement une disposition lobulaire, chacune des régions soit sclérosées, soit farcies de cellules semblant répondre à une portion de parenchyme commandée par un sinus avec ses vaisseaux.

On voit donc que si cette lésion et cette modification du tissu médullaire coexistent le plus souvent dans les moelles de tuberculeux, elles ne siègent pas dans les mêmes régions; elles semblent pour ainsi dire indépendantes; il est très rare de les trouver associées dans une même partie de la moelle.

Il n'en est pas de même expérimentalement. Chez tous les animaux qui ont présenté de la sclérose de la moelle des os déterminée soit par des lésions tuberculeuses à distance, soit par l'injection de tuberculine dans le tissu cellulaire sous-cutané, il existait en même temps de la multiplication très abondante des cellules de la moelle. Mais cette prolifération au lieu de siéger dans des régions différentes de celles qui sont sclérosées se trouve dans les mêmes parties; des cellules augmentées de nombre infiltrant les travées élargies qui, limitées d'autre part par des fibrilles épaissies, prennent un aspect très spécial. Tandis que les deux lésions sont en général nettement séparées chez l'homme chacune d'elles envahissant un département différent de la moelle; chez le lapin au contraire les deux altérations sont superposées, les mêmes moelles étant à la fois proliférées et sclérosées. C'est là une différence, en l'espèce peu importante, entre l'homme et le lapin au point de vue du mode de réaction du tissu médullaire dans la tuberculose.

Si les altérations et modifications précédentes sont fréquentes chez les tuberculeux, il nous reste à décrire une lésion qui y semble au contraire tout à fait exceptionnelle: la dégénérescence amyloïde.

4° Dégénérescence amyloïde.

Nous n'avons observé cette lésion que dans un seul cas. Il s'agissait d'un malade qui présentait des abcès froids multiples au niveau des membres en même temps que des lésions tuberculeuses peu avancées des sommets des poumons. A l'autopsie, il y avait de la dégénérescence amyloïde du foie, de la rate et des reins facile à déceler à l'aide de la teinture d'iode.

La moelle osseuse (1) de l'extrémité supérieure du fémur est très rouge, sa consistance est très diminuée, elle est presque diffuente, en un mot elle présente l'aspect de la moelle lymphoïde. La teinture d'iode ne donne pas de réaction nette, ce qui est dû à ce que, comme nous le verrons, la dégénérescence de la moelle est tout à fait au début de son évolution.

Sur des coupes colorées à la façon ordinaire, on constate une prolifération très considérable des cellules de la moelle portant surtout sur les leucocytes mononucléaires, les autres variétés de cellules étant beaucoup moins abondantes.

Sur les coupes colorées par le violet de méthyle et montées dans la glycérine, on constate d'une façon manifeste des lésions de dégénérescence amyloïde au niveau des petites artères. En effet, sous l'influence de ce réactif, certaines parties des parois artérielles prennent une coloration rouge intense tranchant sur la couleur bleue violette des autres éléments anatomiques. La lésion est très limitée; elle ne porte que sur un certain nombre de vaisseaux; quelques-uns sont atteints dans toute leur circonférence mais cela est exceptionnel; le plus souvent c'est une partie très restreinte du vaisseau qui est lésée; l'altération d'autre part ne s'étend pas à toute l'épaisseur des tuniques, elle semble nettement cantonnée à l'endartère. Dans certaines coupes on trouve trois ou quatre artères atteintes, tandis que dans d'autres il est fort difficile d'en trouver une. En somme il s'agit là de lésions tout à fait au début au niveau de la moelle osseuse. Tous les autres organes étaient atteints de cette même lésion et à un degré beaucoup plus intense que dans la moelle osseuse: le système artériel de ce tissu participait aux lésions qui existaient dans d'autres parties mais à un degré beaucoup moindre.

Nous voilà arrivés au terme de la description des lésions et modifications à distance que l'on peut trouver dans la moelle des os des tuberculeux. L'une de ces modifications la plus fréquente n'est pas à proprement parler une altération mais elle

(1) Je remercie mon camarade et ami Carnot qui m'a procuré cette pièce.

semble subordonnée à la fonction même du tissu médullaire. Les autres sont de vraies altérations : ce sont la sclérose de la moelle et la dégénérescence amyloïde de ses artères. La première de ces lésions peut se montrer isolée, mais elle est le plus souvent associée à la prolifération des cellules médullaires ; la seconde s'accompagnait dans le seul cas que nous ayons eu l'occasion d'observer de multiplication des éléments cellulaires du tissu de la moelle.

Expérimentalement nous avons reproduit et la prolifération et la sclérose avec quelques légères différences cependant entre l'animal et l'homme, différences inhérentes à des degrés dans l'activité de ce tissu chez l'un et chez l'autre. La moelle réagit plus facilement et plus vite chez le lapin adulte que chez l'homme ; ce sont là des nuances dont il importe cependant de tenir compte. Nos expériences ont prouvé : 1° que la prolifération et la sclérose sont bien en rapport avec l'infection tuberculeuse et qu'elles ne sont pas dues aux infections secondaires et intoxications ayant pu passer sur le malade ; en effet l'inoculation de cultures pures de bacilles de Koch en des points quelconques de l'organisme détermine chez l'animal des modifications ou lésions analogues de la moelle osseuse ; 2° que c'est par les toxines que la tuberculose actionne la moelle osseuse ; en effet, l'injection sous-cutanée de tuberculine détermine la prolifération médullaire ; l'injection par petites doses échelonnées donne naissance à des lésions scléreuses marquées au niveau de la moelle des os.

Nous avons étudié jusqu'à présent les modifications à distance de la moelle osseuse, celles qui ne sont pas en rapport avec la présence du bacille au niveau même du tissu médullaire. Ce sont des manifestations éloignées de la lutte que soutient l'organisme contre les germes envahisseurs ou de sa déchéance, ce ne sont pas des lésions à proprement parler tuberculeuses, on peut seulement dire qu'elles sont sous la dépendance de l'infection par le bacille de Koch.

Nous allons maintenant aborder une autre partie de la question. Nous allons décrire le tubercule de la moelle, nous cher-

cherons à le reproduire expérimentalement et à suivre stade par stade son mode de formation. Par suite nous serons amenés à discuter les différentes théories qui ont été émises sur l'histogénèse du tubercule.

CHAPITRE III

LA TUBERCULE DE LA MOELLE DES OS

SOMMAIRE. — Très petits, multiples, ils peuvent siéger dans toutes les régions de la moelle osseuse. — A un faible grossissement : nodule claire, de texture lâche, avec ou sans cellules géantes, contenant souvent des aréoles graisseuses, entouré d'une couronne de petites cellules très colorées. — A un fort grossissement : cellules géantes avec leurs noyaux périphériques ; caractères qui les distinguent des myéloplaxes : siège périphérique des noyaux, contours souvent moins réguliers, protoplasma souvent moins coloré. — Masses de détritits cellulaires pénétrés par des leucocytes. — Cellules épithélioïdes. — Présence de cellules graisseuses. — Couronne de cellules migratiles. — Lésions des parties voisines de la moelle : prolifération cellulaire.

Le bacille de Koch peut être transporté dans la moelle osseuse et y déterminer des lésions spécifiques de nature tuberculeuse. Nous avons observé chez l'homme le tubercule du tissu médullaire. Nous commencerons par étudier le tubercule de la moelle osseuse tel qu'on le trouve chez certains tuberculeux. Ses caractères anatomiques une fois établis, nous nous demanderons comment il se constitue, comment il évolue. Pour résoudre ce problème nous devons nous adresser à la méthode expérimentale. Mais avant d'exposer nos propres recherches il sera nécessaire de résumer les théories émises par les auteurs sur l'histogénèse du tubercule et de les discuter ; nous verrons ensuite en quelle mesure ces théories s'appliquent aux faits observés par nous. Nous aurons donc à exposer successivement la description histologique du tubercule de la moelle osseuse, puis l'histogénèse du tubercule de la moelle des os et son évolution. La première partie sera un chapitre d'anatomie pathologique pure, la deuxième aura trait surtout à des faits expérimentaux.

La localisation du bacille de Koch dans la moelle des os est très rare; sur les 14 moelles que nous avons étudiées nous ne l'avons constatée qu'une seule fois. On peut attribuer le peu de fréquence de cette lésion à la difficulté des propagations de voisinage à travers l'os qui oppose une barrière infranchissable, et surtout à la grande résistance du tissu de la moelle osseuse à l'action du bacille de Koch. Cette résistance nous l'avons constatée expérimentalement, car la moitié environ des inoculations de tuberculose humaine faites directement dans l'os du lapin n'ont pas donné de résultats; la moelle des os est un des tissus qui se laissent le moins facilement entamer par le bacille de la tuberculose. La présence dans cet organe de nombreuses cellules ayant des propriétés phagocytaires donne peut-être l'explication du fait.

Dans le cas où nous avons trouvé des tubercules de la moelle osseuse, il s'agit d'une tuberculose aiguë secondaire; les germes ont donc pénétré dans le tissu médullaire par la voie sanguine. Ces tubercules n'ont pas de siège de prédilection dans les coupes de moelle, on peut les trouver dans n'importe quelle portion du tissu. En général, on en rencontre plusieurs sur une même préparation, les uns au centre, d'autres vers la périphérie. Cependant, d'une façon générale, ils sont plus fréquents vers la périphérie de la coupe où leur évolution semble plus avancée. Leur volume du moins dans notre cas est très peu considérable; ils ne sont pas visibles à l'œil nu; pour se rendre compte de leur nombre, de leur situation, il faut avoir recours à un faible grossissement.

Ils se distinguent alors facilement des parties voisines; ils forment des sortes de petits nodules dont les cellules se colorent moins bien. Ces nodules sont entourés d'une zone où se trouvent un grand nombre de petits leucocytes infiltrés dans le tissu. Il semble qu'au niveau du petit tubercule la trame de la moelle soit comme raréfiée, beaucoup moins dense qu'à l'état normal. D'autre part la trame réticulaire y est souvent plus apparente que normalement. Déjà à un faible grossissement il existe des nodules dans lesquels on distingue de belles cellules géantes tandis qu'on n'en constate pas dans d'autres. Les premières for-

mations sont sans doute des tubercules tout à fait au début tandis que les deuxièmes sont arrivées à un stade un peu plus avancé de leur développement. Tous ces nodules sont d'ailleurs très jeunes, la mort rapide du malade les ayant empêchés d'évoluer.

Ces tubercules présentent la structure classique avec quelques particularités sur lesquelles nous reviendrons. Au centre de la formation, mais souvent plus près de l'un des bords du tubercule, on trouve des cellules géantes tuberculeuses. Quelquefois il n'en existe qu'une seule, d'autres fois on en trouve plusieurs. Dans ce dernier cas elles sont situées l'une à côté de l'autre, ou dans des points différents de la néoformation. Autour des cellules géantes on distingue des cellules à aspect spécial, irrégulièrement disposées, ce sont les cellules épithélioïdes. Enfin tout à fait à la périphérie on constate une couronne de petits éléments à noyaux très fortement colorés par les réactifs : ce sont des lymphocytes. Quelques lymphocytes ont pénétré à l'intérieur même du tubercule et se trouvent mêlés aux cellules épithélioïdes. Ajoutons que le tubercule ne présente pas toujours sa structure complète ; quelquefois les cellules géantes manquent et dans ces cas, d'ailleurs fréquents, le tubercule est simplement constitué par un amas de cellules épithélioïdes entouré d'une couronne d'éléments lymphoïdes.

Les cellules géantes sont de volumineuses cellules de forme ovale ou irrégulière. Le plus souvent leurs contours sont nets, mais parfois ces éléments semblent se confondre par leur périphérie avec des amas de débris granuleux qui ont perdu toute structure organisée. Leur volume est considérable. L'une mesure 82 μ sur 38 μ ; d'autres n'ont que 38 μ sur 25 μ . Elles contiennent un grand nombre de noyaux, on en compte une quinzaine dans une de ces cellules ; d'autres n'en ont guère que cinq à dix. Ces noyaux se colorent assez bien pour la plupart ; ils présentent une membrane nucléaire très nette avec un fin réseau chromatique, le centre du noyau est en général assez clair. Un grand nombre de noyaux prennent moins bien les matières colorantes. Ces noyaux forment une couronne péri-

phérique dans la plupart des cellules géantes conformément à la description classique; cependant dans quelques cas on trouve aussi des cellules géantes contenant des trainées de noyaux dans leur partie centrale; parfois il existe en même temps des noyaux à la périphérie et au centre : dans ce dernier cas ils forment parfois des amas allongés parallèles ou perpendiculaires au grand axe de la cellule. En général leur forme est ovale, quelques-uns cependant sont ratatinés et irréguliers. Enfin à côté des noyaux appartenant à la cellule même on voit des leucocytes inclus plus ou moins loin dans la masse protoplasmique de la cellule géante, ils sont reconnaissables à la forme du noyau et à leur coloration intense. De plus, dans le voisinage des cellules géantes on trouve un certain nombre de globules blancs qui semblent sur le point de pénétrer dans le protoplasma de ces éléments. Ces figures où l'on constate l'entrée des leucocytes dans la cellule géante présentent, comme nous le verrons, une certaine importance au point de vue de l'histogénèse de la cellule géante.

A côté de ces cellules géantes nettement constituées il existe des productions sur lesquelles il nous faut insister : ce sont des masses de protoplasma altéré, transformé en détritüs informe où il n'est plus possible de distinguer les contours des cellules. Plusieurs cellules dégénérées se sont réunies pour former un amas de substance granuleuse où l'on ne reconnaît plus ce qui appartient en propre à chaque élément. A la périphérie cette masse est comme fendillée et certaines de ces fentes la séparent nettement des parties voisines. Les noyaux de la partie centrale de la masse ne sont plus représentés que par une membrane nucléaire à contenu très clair, ils sont analogues aux noyaux des cellules géantes. A la périphérie au contraire les noyaux sont mieux conservés et présentent les caractères des noyaux de certaines cellules épithélioïdes. Enfin on voit aussi un noyau de leucocyte mononucléaire ayant pénétré dans la masse et semblant faire corps avec elle. Ajoutons que le protoplasma de ces amas est irrégulier, grenu, fendillé par places. En somme, nous voyons une masse de protoplasma dégénéré, ayant tendance à

se séparer des parties voisines par des fentes; au centre les noyaux des cellules sont très dégénérés et altérés; à la périphérie ils sont relativement conservés; de plus des leucocytes pénètrent dans cet amas de substance dégénérée. Nous verrons l'importance de ces constatations quand nous discuterons l'histogénèse du tubercule. Ces amas de débris cellulaires répondent peut-être à un stade important dans la constitution des cellules géantes.

Ces caractères de cellules géantes tuberculeuses fixés, il nous sera facile en général de les distinguer des cellules géantes de la moelle des os que nous avons dénommées myéloplaxes, appliquant cette dénomination à toutes les cellules géantes de la moelle pour éviter les confusions. Straus(1) après Langhans et Charcot a esquissé ce diagnostic: « La cellule géante tuberculeuse, la cellule de Langhans, offre des particularités qui, en dehors de la présence du bacille, la distinguent presque sûrement des autres cellules géantes (myéloplaxes, cellules sarcomateuses). Dans celles-ci les noyaux sont d'ordinaire uniformément répandus dans le protoplasma de la cellule ou groupés à son centre; dans les cellules géantes tuberculeuses, les noyaux ovalaires plutôt que ronds siègent habituellement à la périphérie, soit sur tout le pourtour de la cellule, soit à un de ses pôles en laissant libre une notable portion de la cellule ». Tels sont, en effet, les principaux caractères qui permettent de distinguer ces deux variétés de cellules. Ce diagnostic anatomique est particulièrement important pour la moelle des os, puisque les deux ordres d'éléments s'y trouvent réunis. Les myéloplaxes ont en général une forme plus régulière; ce caractère est peu important puisqu'il existe souvent des myéloplaxes à contours très irréguliers et des cellules géantes tuberculeuses limitées par une ligne très régulière. Le protoplasma des cellules géantes tuberculeuses se colore souvent mal, il présente un aspect granuleux. Au contraire, le protoplasma des myéloplaxes est en général fortement coloré par les réactifs. Cependant, comme nous

(1) STRAUS. La tuberculose et son bacille, p. 267.

l'avons vu, dans certaines circonstances, le protoplasma de ces dernières cellules peut être altéré, dégénéré et prendre moins bien la couleur, ces propriétés du protoplasma n'ont donc pas une grande valeur diagnostique. Comme l'a montré Straus, ce sont les caractères des noyaux qui sont les plus importants pour distinguer les cellules normales du tissu médullaire de ces productions pathologiques. Dans les myéloplaxes, on trouve le plus souvent des noyaux en boudin, plus ou moins bizarrement contournés, présentant quelquefois des bourgeons latéraux, souvent disposés en couronne, limités par une membrane nucléaire nettement distincte avec un réseau chromatique délicat présentant des points nodaux plus colorés. La substance du noyau se colore en violet plus ou moins foncé. Souvent on trouve des noyaux de leucocytes inclus dans le protoplasma du myéloplaxe. D'autres myéloplaxes ont des noyaux multiples situés en amas au centre de la cellule ; ces noyaux sont plus ou moins arrondis ou ovalaires, ils sont plus volumineux en général que ceux des leucocytes ; leur réseau nucléaire est analogue à celui des noyaux en boudin. Cette description s'applique à la moelle du lapin ; chez l'homme, les noyaux sont plus petits, plus colorés que chez cet animal ; ils sont situés au centre de la cellule ; on en observe tantôt un seul tantôt plusieurs. Au contraire, dans les cellules géantes tuberculeuses les noyaux sont le plus souvent situés à la périphérie de la cellule formant une sorte de couronne marginale ; ils sont souvent assez régulièrement disposés ; d'autres fois, ils sont refoulés vers un des pôles. Enfin il peut exister des noyaux au centre de la cellule ; mais dans ce cas ils forment souvent des sortes de trainées qui coexistent avec d'autres noyaux marginaux ; enfin ils se colorent moins bien que ceux des myéloplaxes. Ces noyaux des cellules géantes tuberculeuses ont une substance nucléaire claire et mal colorée par les réactifs ; leur forme est le plus souvent ovalaire, quelquefois ils sont plissés ou irréguliers. Ainsi les myéloplaxes ont un noyau central bourgeonnant ou plusieurs noyaux centraux, les cellules géantes tuberculeuses contiennent un grand nombre de noyaux disposés en couronne périphérique, une grande partie du protoplasma

reste libre ; le contour du myéloplaxe est souvent plus régulier, le protoplasma de la cellule géante tuberculeuse a souvent subi un commencement de dégénérescence caséuse. Tous ces caractères réunis, le premier étant plus important que les autres, donnent à la cellule géante tuberculeuse un aspect très particulier qui ne permet pas de la confondre avec les myéloplaxes.

Autour des cellules géantes on trouve des cellules épithélioïdes avec leurs caractères habituels. Leur forme est irrégulière. Certaines ont un protoplasma comme gonflé, légèrement granuleux, leur volume est beaucoup plus considérable que celui des éléments normaux de la moelle. Leur contour est souvent polyédrique ou irrégulier avec des prolongements anguleux. Les noyaux de ces cellules sont un peu plus pâles, un peu moins bien colorés que ceux des cellules normales ; certains d'entre eux rappellent cependant assez exactement les noyaux des leucocytes mononucléaires ; on y trouve la même membrane nucléaire mince, le même réseau chromatique délié avec ses points nodaux ; mais le tout est moins net, moins bien différencié que dans les leucocytes mononucléaires. Enfin d'autres cellules épithélioïdes ressemblent plus par leur noyau à des cellules fixes du tissu conjonctif dont elles ont conservé le noyau plus ou moins allongé. Au milieu de toutes ces cellules gonflées la trame de la moelle est conservée ; on reconnaît encore vaguement les aréoles du tissu ; par places même on trouve nettement la trace de la graisse des cellules graisseuses qui a été dissoute par les réactifs. La présence de ces dernières donne même au tubercule de la moelle des os un aspect très particulier. Au milieu des cellules épithélioïdes il y a des trous rappelant la présence des vésicules adipeuses ; le tubercule de la moelle est comme perforé ; mais faisons remarquer de suite que cette apparence est la conséquence d'un artifice de préparation, puisque les trous sont dus à ce que la substance graisseuse qui les remplissait a été entraînée par les réactifs. De plus, les cellules épithélioïdes se colorant moins bien que les autres éléments, les tubercules paraissent plus clairs, d'une texture plus lâche que les parties avoisinantes. Enfin au milieu des cellules épithélioïdes on trouve un certain

nombre de leucocytes qui ont pénétré dans le petit nodule. Quelques cellules migratiles sont même situées en plein protoplasma des cellules géantes. Ajoutons que l'on voit en certaines régions plusieurs cellules épithélioïdes à protoplasma gonflé, coloré en gris bleuté par la thionine, qui se réunissent par leurs bords; ils forment de la sorte des masses à protoplasma granuleux avec plusieurs noyaux représentant de petites cellules géantes.

Enfin à la périphérie du tubercule on trouve un grand nombre de lymphocytes mélangés de leucocytes mononucléaires; nous avons vu qu'une partie de ces éléments pénétrèrent dans l'épaisseur même du tubercule.

Les bacilles sont très rares et difficiles à déceler dans les tubercules de la moelle osseuse. Sur un grand nombre de coupes nous n'avons pu en rencontrer que deux fois. Et encore, nous n'avons trouvé chaque fois qu'un seul bacille; l'un était contenu dans une cellule épithélioïde, l'autre dans une cellule géante. Cette rareté des bacilles dans les tubercules à forme granulique a été souvent signalée; si nous ajoutons que la moelle des os est un mauvais terrain pour l'infection tuberculeuse et qu'elle en triomphe souvent, on ne s'étonnera pas du petit nombre des bacilles contenus dans les tubercules médullaires.

Le tubercule de la moelle des os présente donc la structure des tubercules des autres tissus avec quelques différences et quelques particularités liées à la nature du terrain sur lequel évolue l'infection; caractères que nous avons signalés en passant. Nous avons montré l'importance du diagnostic entre la cellule géante tuberculeuse et le myéloplaxe, nous avons insisté sur les propriétés qui permettent de les distinguer. D'autre part nous avons décrit ces cellules graisseuses à peu près intactes que l'on trouve au milieu du nodule et qui, débarrassées par les réactifs de leur contenu adipeux, donnent au tubercule de la moelle l'aspect d'un tubercule perforé; aspect très caractéristique et tout à fait spécial. Ajoutons que la néoformation tuberculeuse ne se produit pas sans amener des réactions de voisinage très marquées.

Si la moelle des os prolifère quand il se produit une lésion tuberculeuse à distance, à plus forte raison ses éléments doivent-ils se multiplier quand le tubercule siège dans la moelle des os même. C'est en effet ce que nous avons observé.

La moelle où nous avons trouvé des tubercules présente une prolifération énorme des cellules. Les travées ont un volume beaucoup plus considérable que les aréoles graisseuses qui sont très réduites. Les myéloplaxes sont augmentés de nombre. Par places on voit de grands sinus gorgés de sang. Les artères présentent leur épaisseur normale et ne sont pas altérées. Les fibrilles du tissu conjonctif ne sont pas épaissies et ont leur aspect grêle normal. Cependant sur d'autres coupes l'infiltration sanguine est plus marquée et il y a peut-être un peu d'épaississement des fibrilles avec formation de reticulum de fibrilles secondaires ne contenant que de rares cellules dans leurs mailles; en même temps on constate une mince gangue conjonctive autour des artères. La prolifération porte surtout sur les leucocytes mononucléaires; les lymphocytes et les globules rouges nucléés sont assez nombreux également; par contre les leucocytes polynucléaires sont beaucoup moins abondants. Les myéloplaxes sont nombreux, les cellules graisseuses à peu près normales. En somme la prolifération cellulaire est identique à celle qui se produit dans les cas d'altérations tuberculeuses éloignées de la moelle.

Nous venons de décrire le tubercule de la moelle osseuse tel qu'on le voit à un moment de son évolution. Il s'agissait de tubercules jeunes et tout à fait au début de leur formation. Il est impossible d'après ce seul fait de fixer l'histogénèse de cette lésion et de se rendre compte de la manière dont se constitue le nodule tuberculeux dans le tissu médullaire. Cette étude histologique nous a permis de mettre en lumière certains détails qui, comme nous le verrons plus loin, présentent un intérêt théorique considérable. Mais ainsi considérés, ce sont des faits isolés dont on ne saisit pas la signification. Pour compléter ces données il faut s'adresser à l'expérimentation qui seule nous permettra de suivre jour par jour l'évolution des différents éléments du tubercule. C'est en comparant les faits que nous avons

constatés avec les résultats de nos expériences que nous arriverons à nous rendre compte de l'évolution histologique et du mode de formation du tubercule de la moelle osseuse.

CHAPITRE IV

HISTOGÉNÈSE DU TUBERCULE

SOMMAIRE :

- Division: I. Exposé des travaux antérieurs.
 II. Nos recherches sur la moelle osseuse.
 III. Formation et évolution du tubercule.

I. Exposé des travaux antérieurs.		2 périodes	PRÉBACTÉRIENNE, avant la découverte du bacille de Koch. BACTÉRIENNE, après la découverte du bacille.
PÉRIODE PRÉBACTÉRIENNE	Nature lymphatique du tubercule.		Virchow, Klebs, Koster, Wagner, Hip. Martin, Kiener.
	Recherche d'un élément spécial au tubercule.		Langhans, Schuppel. Heidenhain, Giov. Weis, Baumgarten, Laulanié. Cellules géantes et épithélioïdes ne sont pas spécifiques.
	Mode de formation des cellules géantes et épithélioïdes.		Langhans, Koster, Ziegler, Schuppel, Brodowsky, Cornil, Malassez, Kiener, Charcot et Gombault.
	Deux opinions.		Le tubercule se développe aux dépens des cellules migratiles. Le tubercule se développe aux dépens des cellules fixes.
	Théorie des cellules migratiles.		Koch, Metschnikoff, Gilbert et Girode, Yersin, Borrel.
PÉRIODE BACTÉRIENNE.	Théorie des cellules fixes.		Arnold, Baumgarten, Brissaud et Toupet, Pilliet, Straus, Kostenitch et Volkow.
		Deux opinions	Aux dépens d'une seule cellule. Aux dépens de plusieurs cellules.
	Formation de la cellule géante.	Théorie unicellulaire.	Koch, Weigert, Baumgarten; Metschnikoff admet les deux opinions.
		Théorie pluri-cellulaire.	Arnold, Yersin, Borrel, Kostenitch et Volkow.
	Formation du reticulum.		Friedlander, Baumgarten.
	Discussion.		Les cellules mésodermiques englobent le bacille. Mais celui-ci peut agir par ses toxines sur les cellules épithéliales voisines et leur faire subir également la transformation épithélioïde.

II. Nos
recherches.

Examen histologique pratiqué jour par jour de moelles osseuses de lapins, dans lesquelles on a inoculé directement des cultures de tuberculose humaine.

Des cultures de tuberculose aviaire inoculées dans les mêmes conditions ont déterminé des lésions plus diffuses, à évolution plus rapide, contenant plus de bacilles.

Les bacilles sont englobés par les leucocytes polynucléaires d'abord, mononucléaires et cellules du tissu conjonctif ensuite.

Trois cas possibles :

1^o Victoire immédiate de l'organisme. } Bacille détruit immédiatement par les leucocytes.

2^o Défaite de l'organisme. . . . } 2 stades. { (a) Formation du tubercule. Cellules épithélioïdes. Formation. Rôle. Cellules géantes. Leur mode de formation.

(b) Caséification.

(a) Ne se produit pas par les leucocytes qui ne cessent de pénétrer dans le foyer, mais sont impuissants.

3^o Victoire tardive de l'organisme. . . . } (a) Origine cellulaire de la sclérose (Grancher).

(b) Se produit par sclérose. . . . } Nous croyons qu'elle est due à l'épaississement de la trame fibrillaire du tubercule.

III.
Formation et
évolution
du tubercule.

La moelle osseuse est un tissu particulièrement favorable à l'étude de l'histogénèse du tubercule. On y trouve en effet réunies toutes les variétés de leucocytes et des cellules du tissu conjonctif. Aussi peut-on constater en injectant directement des cultures de tuberculose dans le tissu médullaire si les leucocytes s'emparent des bacilles, et, le cas échéant, quelles sont les espèces de globules blancs qui englobent ces germes. Bien plus, la moelle osseuse possède, comme nous l'avons vu, une trame fibrillaire fondamentale très facile à mettre en évidence dans les coupes à cause de sa structure lâche et parce que cette trame y est moins cachée par les éléments cellulaires que dans les autres tissus. Il résulte de ces conditions anatomiques que l'on pourra se rendre compte d'une façon assez nette de la manière dont se produit le tubercule fibreux car cette trame conjonctive joue, croyons-nous, un rôle important dans la production du tissu de sclérose.

C'est pourquoi nous avons été conduit à étendre le cadre de

notre travail et à étudier l'histogénèse du tubercule. Cherchant à déterminer la manière dont se produit et évolue le tubercule dans la moelle des os, nous avons du même coup acquis des notions d'une portée plus générale. Les phénomènes observés au niveau du tissu médullaire, soit à l'aide de nos recherches expérimentales, soit par nos constatations anatomiques, peuvent s'appliquer à l'étude de l'histogénèse du tubercule en général. La structure spéciale de ce tissu, ses réactions si vives en présence des germes, nous ont permis de saisir et d'interpréter certains faits difficiles à observer dans d'autres régions. Nous ferons donc l'étude de l'histogénèse du tubercule au niveau de la moelle des os ; mais à ce propos nous serons obligés de discuter les principales opinions émises par les auteurs sur la production et l'évolution du néoplasme tuberculeux.

Nous passerons rapidement sur les travaux, si importants cependant, de la période précédant la découverte par Koch du bacille de la tuberculose. Cette période que l'on pourrait appeler anatomo-pathologique ou prébactérienne est tout entière remplie par les constatations histologiques. Ne connaissant pas le germe de la maladie on devait se contenter de descriptions aussi exactes et aussi détaillées que possible des lésions. On ne pouvait suivre expérimentalement les modifications du bacille et des tissus ; et, si l'expérimentation avait permis de reproduire le tubercule chez les animaux, on risquait cependant de considérer comme essentiels des processus accessoires et secondaires, de regarder comme spécifiques des altérations en réalité banales et communes à d'autres maladies. Quoique pendant cette période prébactérienne on ait découvert des particularités anatomiques très intéressantes, quoiqu'on ait préparé la voie aux recherches ultérieures, il existe cependant une certaine confusion dans les conclusions des auteurs. C'est que le guide sûr, celui qui permet de faire des recherches utiles et concluantes manquait, le germe spécifique de la maladie n'était pas découvert ; nous signalerons donc rapidement ces premiers travaux.

Période Prébactérienne.

Dès les premières recherches on avait noté l'importance des éléments lymphatiques dans la génèse et la constitution du tubercule et signalé la présence de cellules analogues à celles des ganglions lymphatiques dans la granulation tuberculeuse. Le petit néoplasme est formé suivant ces anatomopathologistes par ces cellules dont on démontrera plus tard le rôle important dans les processus infectieux et dans la lutte de l'organisme contre les germes ; ces éléments mobiles, doués de la propriété de pénétrer dans les tissus et de s'y déplacer, sont les cellules migratiles. Virchow (1) et ses élèves considèrent le tubercule comme formé par de petites cellules rondes, analogues aux cellules lymphatiques disposées dans un stroma ; aussi classe-t-il le néoplasme tuberculeux parmi les lymphomes. Klebs (2), Koster (3) font naître le tubercule dans les réseaux lymphatiques ; Wagner (4) attire l'attention sur l'analogie qui existe entre le tubercule et les ganglions lymphatiques, il montre que le tubercule est formé tout comme le ganglion lymphatique, par un reticulum dans lequel se trouvent des cellules, aussi crée-t-il le nom de tubercule cytogène. Cependant tous les auteurs continuent à considérer le tubercule comme une production lymphatique : c'est Hip. Martin (5) qui à la suite de ses imprégnations par le nitrate d'argent assimile le tubercule des séreuses à la plaque laiteuse de l'épiploon ; Kiener (6) étudiant la tuberculose des séreuses, insiste également sur l'analogie de cette néoformation avec les taches laiteuses ; mais il

(1) VIRCHOW. Pathologie cellulaire et traité des tumeurs.

(2) KLEBS. *Virchow's Archiv.*, vol. 44, 1868, p. 286.

(3) KOSTER. Ueber Fungöse Gelenkentzündung. *Virchow's Archiv.*, vol. 49, 1869, p. 114.

(4) WAGNER. *Archiv. f. Heilkunde*, vol. 11, 1870, p. 497, et vol. 12, 1871, p. 1.

(5) HIP. MARTIN. Thèse, Paris, 1879, et *Archives de physiologie*, 1880, p. 131.

(6) KIENER. *Archives de physiologie*, t. VII, 1880, p. 790 et 894 et *Société de biologie*, 1880, p. 93.

ajoute que l'évolution du réseau vasoformateur dévie, ce dernier s'hypertrophie puis subit la dégénérescence vitreuse.

Jusqu'ici nous ne voyons rien de spécifique, de caractéristique du tubercule dans les lésions que décrivent les auteurs. L'origine lymphatique du tubercule ne lui est pas spéciale mais il la partage avec nombre d'autres néoformations. Aussi les travaux des auteurs se sont-ils presque aussitôt orientés vers la recherche d'un élément appartenant en propre à la granulation tuberculeuse, et permettant d'en faire le diagnostic à coup sûr. Langhans (1) croit avoir trouvé quand, à la suite de Rokitansky, il décrit la cellule géante tuberculeuse, quand il montre ses principaux caractères anatomiques : situation périphérique de nombreux noyaux, prolongements, etc., quand il différencie la cellule géante avec les myéloplaxes, les cellules géantes du sarcome, etc. Schuppel (2) mettant à profit les travaux antérieurs et ses propres recherches, cherche à distinguer le tubercule du nodule lymphatique à l'aide des caractères suivants : ce dernier est constitué par des cellules mononucléaires plongées dans un fin reticulum, il présente des capillaires qu'on ne trouve jamais dans le tubercule ; celui-ci contient des cellules géantes et épithélioïdes qu'on ne rencontre pas dans le ganglion lymphatique. Mais bientôt il fallut en rabattre, et de nouveaux travaux vinrent démontrer que cellules géantes et épithélioïdes ne sont nullement spécifiques. Heidenhain (3) et Giov. Weiss (4), Baumgarten (5), déterminent des cellules géantes en inoculant des corps étrangers sous la peau, ou dans le péritoine. Ziegler (6) produit de même des cellules géantes et épithélioïdes en insérant sous la peau des corps étrangers ou ses ingénieuses cellules de verre. Pour lui ces productions se rencontrent dans n'importe quel tissu de granulation ; elles sont seulement plus accusées dans la tuberculose. Il était donc démontré que les cellules géantes et

(1) LANGHANS. *Virchow's Archiv.*, vol. 42, 1868, p. 382.

(2) SCHUPPEL. *Lymphdrusen Tuberculose. Thèse*, Tubingen, 1871.

(3) HEIDENHAIN. *Thèse*, Breslau, 1872.

(4) GIOV. WEISS. *Virchow's Archiv.*, vol. 48, 1876, p. 59.

(5) BAUMGARTEN. *Centralbl. f. medic. Wissensch.*, 1876, n° 45, et *ibid.*, 1878, n° 13.

(6) ZIEGLER. *Experimentelle Untersuchungen*, etc. Vurzbourg, 1875 et 1876.

épithélioïdes, considérées d'abord comme spécifiques et permettant de reconnaître la nature tuberculeuse d'une lésion, ne sont pas particulières à la tuberculose, mais peuvent survenir dans maintes autres circonstances. Plus tard, Laulanié (1) ne constate-t-il pas chez le chien des granulations ayant l'aspect et les caractères du tubercule, causées par les œufs du *strongylus vasorum*. Hip. Martin détermine de même par inoculation intraveineuse de poudres inertes des granulations du poumon.

Origine de la cellule géante. Théories de la période prébactérienne. — Si les auteurs discutent la valeur diagnostique de la cellule géante et des cellules épithélioïdes, ils cherchent à se rendre compte en même temps du mode de formation de ces écurieuses cellules. Dès le principe, Langhans pose le problème dans son remarquable travail, il admet deux hypothèses possibles ; ou la cellule géante se développe aux dépens d'une seule cellule altérée et modifiée, ou bien elle est constituée par la réunion et la confluence de plusieurs cellules. Considérée par Koster comme résultat de la prolifération de l'endothélium lymphatique, par Ziegler comme se développant aux dépens des globules blancs émigrés, la cellule géante a été tour à tour attribuée par Schuppel à l'hypertrophie d'un leucocyte avec multiplication de ses noyaux, puis à la coupe d'un vaisseau dont le centre contient un coagulum, l'endothélium formant les noyaux périphériques ; il admet ensuite qu'elles sont dues ainsi que tout le tubercule au bourgeonnement d'un protoblaste intravasculaire. Cette origine vasculaire de la cellule géante a été admise par de nombreux auteurs. Brodowsky (2) suppose que la cellule géante est constituée par une cellule vasoformatrice arrêtée dans sa croissance avant d'être canalisée. Cornil (3) croit pouvoir prouver que la cellule géante a une origine intravasculaire, elle représente un vaisseau dont la paroi et le contenu sont modifiés par

(1) LAULANIÉ. *Archives de physiologie*, 1884, t. II, p. 487, et *Thèse*, Lyon, 1888.

(2) BRODOWSKY. *Virchow's Archiv.*, 1875, vol. 43, p. 113.

(3) CORNIL. *Société de biologie*, 1878, p. 100.

l'inflammation spéciale de la tuberculose. Mais Malassez (1) n'admet pas cette manière de voir, il a observé des cas où les cellules géantes sont si nombreuses et si rapprochées qu'elles se touchent presque, il est donc difficile d'accepter qu'elles représentent autant de vaisseaux. De plus, dans des dissociations, ces cellules ne sont pas régulièrement arrondies comme sur des coupes, mais elles présentent de nombreux prolongements. Cet auteur se demande si ces cellules géantes ne dérivent pas des cellules vasoformatrices. Kiener admet également cette opinion déjà émise par Brodowsky. Enfin, Charcot et Gombault (2) pensent que la cellule géante est causée par un amas de cellules tassées les unes contre les autres. Plus tard, ces éléments subissent la transformation vitreuse qui amène la fusion des cellules. Les noyaux entrent en prolifération active. Puis survient la caséification qui procède du centre vers la périphérie de la cellule géante.

Telles étaient les opinions des auteurs sur l'histogénèse du tubercule et des cellules géantes tuberculeuses, lorsqu'en 1884 la découverte du bacille de la tuberculose par Koch vient modifier en les précisant nos connaissances sur la tuberculose. L'élément spécifique qu'on n'avait pu trouver par les constatations anatomiques, la bactériologie nous le faisait connaître. Avant la découverte du bacille, la seule chose qu'on pouvait considérer comme spécifique c'était, comme le faisait remarquer Baumgarten, non pas la structure du tubercule, non pas la présence de cellules géantes ou épithélioïdes, mais l'évolution : la tendance à la dissémination et à la généralisation et la transformation caséuse.

Période Bactérienne.

Après la découverte de Koch, les méthodes de recherche

(1) MALASSEZ. *Ibid.*, 1878, p. 105.

(2) CHARCOT et GOMBAULT. *Ibid.*, 1878, p. 281.

furent changées, c'est par l'infection tuberculeuse expérimentale dont on peut suivre jour par jour l'évolution dans différents organes que l'on s'efforce de préciser l'histogénèse du tubercule.

Ces travaux ont amené les auteurs à deux opinions contraires. Suivant les uns, ce sont les cellules migratiles qui jouent le rôle essentiel dans la formation du tubercule. Ce dernier serait surtout constitué par les cellules qui ont été désignées par Metschnikoff sous le nom de phagocytes. Ce seraient les globules blancs du sang et les cellules lymphatiques qui engloberaient les bacilles tuberculeux comme ils le font pour les autres germes et qui en se transformant et s'altérant consécutivement constitueraient le tubercule. Si les éléments fixes du tissu jouent un rôle, et tous les auteurs partisans de cette théorie ne l'admettent pas, ce rôle est minime et secondaire. Ce qui primerait tout dans l'histogénèse du tubercule, c'est le phagocyte destiné à s'emparer du bacille de Koch et à le tuer. Dans le camp opposé se trouvent les auteurs qui attribuent surtout aux cellules fixes du tissu l'édification du néoplasme tuberculeux. Ce ne sont pas des cellules accourues dans le tissu pour s'emparer de l'envahisseur qui constituent le tubercule; le tubercule n'est pas une sorte de néoformation surajoutée, constituée aux dépens de cellules venant d'autres parties de l'organisme et arrêtées au point où se trouve le microbe pour lutter contre lui. Mais ce sont les éléments constitutifs mêmes du tissu; cellules du tissu conjonctif, cellules épithéliales qui forment le nodule tuberculeux. Le néoplasme n'est pas une tumeur ajoutée au tissu, une sorte de partie étrangère résultant de la lutte du bacille contre des cellules n'appartenant pas en propre à l'organe atteint, mais appelées à ce niveau pour englober, digérer et annihiler l'ennemi; c'est une tumeur faisant partie intégrante du tissu et développée à ses dépens. Certes, ici encore, des leucocytes peuvent accourir; mais ce n'est qu'à titre secondaire, les éléments migratiles entrant en jeu alors que le tubercule est déjà constitué. Pour ces auteurs, l'élément essentiel, celui qui concourt vraiment à l'édification du tubercule,

c'est la cellule fixe du tissu ; les cellules migratiles ne jouent qu'un rôle tout à fait secondaire. — En un mot, pour les uns, le tubercule est constitué par les cellules migratiles ; pour les autres, c'est aux dépens des cellules fixes qu'il se forme. Les deux opinions s'appuient sur des arguments tirés de l'anatomie pathologique et de l'expérimentation.

Théorie de l'origine migratile du tubercule. — Parmi les auteurs partisans de la première théorie, parmi ceux qui admettent que le tubercule se développe aux dépens des cellules migratiles, il faut citer en première ligne Koch lui-même. Et cependant cet auteur n'est pas absolument affirmatif ; il émet des doutes à certains moments et semble admettre que les cellules propres du tissu puissent prendre une certaine part dans l'édification du tubercule ; cependant il penche plutôt vers l'opinion contraire. Suivant lui, le bacille englobé par une cellule migratile s'arrête en un point. Koch se demande si le leucocyte se détruit et met en liberté le bacille qui pénètre alors dans les éléments voisins, ou si les cellules migratiles mêmes forment sur place les cellules épithélioïdes ; cette dernière opinion lui semble plus probable. Quoi qu'il en soit, les sécrétions du bacille agissant sur les cellules voisines, fixes ou migratiles les transforment en cellules épithélioïdes. Quant à la cellule qui primitivement contenait le bacille, il suppose qu'elle se transforme en cellule géante. On voit que cet auteur n'est pas affirmatif. Suivant lui, c'est par la cellule migratile que le bacille englobé est transporté dans les organes et il n'est pas éloigné de croire que ces mêmes cellules donnent naissance aux cellules épithélioïdes et aux cellules géantes ; si ses préférences semblent acquises à la théorie migratile, il admet pourtant que les cellules fixes puissent jouer un rôle dans l'édification du tubercule.

Si Koch n'ose pas se prononcer, Metschnikoff (1) et ses élèves sont tout à fait affirmatifs. On connaît les beaux travaux de ce

(1) METSCHNIKOFF. *Virchow's Archiv.*, 1888, vol. 113, p. 63.

savant sur la phagocytose. Il conclut de ses recherches d'anatomie comparée et expérimentale que ce sont les éléments migratiles issus du feuillet moyen du blastoderme qui sont chargés de protéger l'organisme contre les germes en les englobant et les digérant. Le processus n'est point différent pour le bacille de Koch. Étudiant l'action de cultures de tuberculose aviaire sur un petit rongeur, le spermophile, il affirme que les cellules géantes et épithélioïdes ne sont pas des formes régressives, des manières de mourir des cellules. Au contraire, ces éléments sont doués suivant lui d'un pouvoir phagocytaire considérable. Il donne comme preuve les formes régressives des bacilles que l'on trouve englobés dans leur protoplasma. Les microorganismes sont plus gros que normalement; ils se colorent mal. La partie centrale ne garde pas la couleur, quelquefois c'est la partie périphérique qui présente la même altération. Souvent le bacille se transforme en un corps jaunâtre ayant la forme d'un saucisson où l'on constate parfois un canal très mince; les bacilles déformés peuvent se réunir en masses ayant la forme d'un morceau d'ambre. Les cellules épithélioïdes et géantes englobent donc les bacilles, les altèrent et les digèrent; elles appartiennent bien à la classe des phagocytes.

Weigert (1) s'élève contre cette manière de voir; il se demande si les bâcilles n'étaient pas déjà tués et altérés avant de pénétrer dans les cellules; enfin il ne peut admettre le rôle phagocytaire de ces éléments qui sont des cellules dégénérées et qui, par conséquent ne présentent pas une grande activité vitale.

Metschnikoff (2) revient plus tard sur l'histogénèse du tubercule et cherche de nouveaux arguments en faveur de la constitution du tubercule par les phagocytes dans l'étude des tubercules microscopiques que l'on observe au niveau du foie, à la suite d'injections intraveineuses de tuberculose aviaire au lapin. Les cellules épithélioïdes et les cellules géantes se développent, suivant cet auteur, aux dépens des phagocytes, c'est-à-dire des

(1) WEIGERT. *Fortschr. der Med.*, 1888, p. 809.

(2) METSCHNIKOFF. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 604.

grands leucocytes mononucléaires et accessoirement de l'endothélium des capillaires intra-acineux. Jamais la cellule hépatique ou une cellule épithéliale quelconque ne prend part au processus. Si l'on constate des figures karyocinétiques dans les cellules du foie, celles-ci sont en rapport uniquement avec la régénération du tissu. D'autres variétés d'éléments migratiles peuvent contribuer également à la constitution du tubercule : les lymphocytes peuvent subir la transformation épithélioïde ; par contre, si les leucocytes polynucléaires englobent facilement les bacilles, ils périssent rapidement et deviennent la proie des leucocytes mononucléaires, ou macrophages. En somme, « le tubercule est composé d'une réunion de phagocytes d'origine mésodermique qui affluent vers les endroits où se trouvent des bacilles et les englobent ».

Gilbert et Girode étudiant la tuberculose hépatique admettent également que le tubercule se forme aux dépens des éléments migratiles ; les cellules hépatiques refoulées disparaîtraient par atrophie.

D'ailleurs Yersin (1), élève de Metschnikoff, avait déjà étudié le développement des tubercules dans les différents organes à la suite d'injection intravasculaire de cultures de tuberculose, aviaire sans doute. Il avait montré des bacilles arrêtés dans les capillaires, y déterminant consécutivement des coagulations fibrineuses. Puis les leucocytes viendraient entourer les bacilles pour les englober et se transformeraient ensuite en cellules épithélioïdes.

Borrel (2), étudiant l'histogénèse du tubercule dans le poumon et le rein à l'aide de cultures de tuberculose humaine, arrive à des conclusions à peu près identiques. Les bacilles inoculés dans les veines sont aussitôt englobés par les leucocytes polynucléaires ; ceux-ci s'arrêtent dans le poumon et y meurent ; des leucocytes mononucléaires surviennent alors et englobent les amas bacillaires ; ils se transforment ensuite et finissent par

(1) YERSIN. *Thèse*, Paris, 1888, et *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 245.

(2) BORREL. *Ibid.*, 1893, p. 593, et *ibid.*, 1894, p. 65.

constituer les éléments du tubercule. Dans les alvéoles les cellules à poussières jouent le même rôle que les leucocytes mononucléaires. Dans le rein le processus est tout à fait analogue.

En résumé suivant tous ces auteurs, les bacilles sont englobés par les cellules migratiles. Ce sont ces cellules migratiles qui, une fois qu'elles se sont emparées du bacille finissent par périr en se transformant en cellules épithélioïdes et géantes; les éléments fixes du tissu ne participent pas à la constitution du petit néoplasme qui est une production surajoutée. Si l'on constate des figures karyocinétiques des cellules fixes du tissu, celles-ci sont en rapport avec les processus réparateurs et de régénération et non avec la formation même des cellules géantes et épithélioïdes. D'autres fois ces figures de mytose sont dues à la division indirecte de leucocytes intravasculaires comme Cornil l'a observé. Nous insistons avec intention sur la présence de ces figures karyocinétiques et sur leur signification, car nous verrons que c'est de leur présence que les partisans de l'origine du tubercule aux dépens des cellules fixes tirent leurs principaux arguments.

Théorie de la formation du tubercule aux dépens des cellules fixes.
— C'est la théorie de ces derniers auteurs que nous allons exposer maintenant. Les cellules migratiles, pour eux, ne jouent qu'un rôle tout à fait secondaire et accessoire dans la genèse du tubercule. Ce qui constitue à proprement parler la granulation, ce ne sont pas des globules blancs plus ou moins dégénérés et modifiés, mais les cellules mêmes du tissu envahi, aussi bien les cellules du tissu conjonctif que les cellules épithéliales. Le tubercule n'est pas dû à un processus parenchymateux. Toutes les parties constitutantes, aussi bien la trame conjonctive du tissu que ses éléments nobles participent à l'édification du tubercule. Celui-ci n'est pas une production surajoutée mais le résultat des transformations du tissu lui-même.

C'est Arnold (1) qui le premier admet que les cellules épithé-

(1) ARNOLD. *Virchow's Archiv.*, vol 82, 83, 87-88.

liales participent à la formation du tubercule. Cet auteur avait observé au sein du tubercule des cellules épithéliales en voie de division indirecte. Il conclut de ses recherches que les éléments épithéliaux jouent le rôle principal dans la formation des cellules épithélioïdes et géantes.

Baumgarten (1) étudie ensuite avec un grand soin l'histogénèse du tubercule; il admet que celui-ci se développe aux dépens des cellules fixes, les éléments migratiles n'intervenant que d'une façon tout à fait accessoire dans l'édification du néoplasme. Il nous faut exposer en détail les expériences de cet auteur à cause de leur importance et du soin avec lequel elles ont été conduites. Baumgarten insère dans la chambre antérieure de l'œil du lapin de la matière tuberculeuse et étudie jour par jour l'évolution de la lésion. Jusqu'au cinquième jour, il n'y a pas d'altération appréciable des tissus, autres que celles en rapport avec la cicatrisation de la petite plaie. A ce moment on commence à voir dans les coupes voisines du point d'inoculation quelques bacilles en partie libres dans la substance intercellulaire, en partie inclus dans les cellules fixes. On trouve alors pour toute lésion quelques figures karyocinétiques isolées dans les cellules fixes voisines du territoire envahi. Le sixième jour on constate dans les places où les bacilles forment des amas plus abondants, des masses de cellules de nouvelle formation qui ont les caractères des cellules épithélioïdes. Vers le septième et le huitième jour le nombre des figures karyocinétiques augmente. Vient-on à temps, on voit toutes les cellules fixes en voie de division indirecte; le lendemain il existe de nombreuses cellules épithélioïdes. Mais à ce moment survient un nouveau phénomène, c'est l'envahissement du tubercule par des cellules migratiles: ce sont de petits leucocytes, à noyau rond entouré d'une couche de protoplasma très mince, ce qui les distingue des cellules épithélioïdes à gros noyau vésiculeux très clair, à protoplasma gonflé. Plus tard le nombre des cellules migratiles augmente toujours; elles finissent

(1) BAUMGARTEN. *Lehrbuch der Pathologischen Mykologie*, 1890, t. II, p. 556 à 594.

par envahir le tubercule et lui donner l'aspect d'une formation lymphatique ; mais, même à ce moment de l'évolution, on distingue toujours avec un objectif à immersion quelques cellules d'aspect épithélioïde.

Puis la généralisation se produit ; les bacilles par leur prolifération envahissent les régions voisines et sont entraînés dans les organes ; des tubercules se produisent suivant le même processus dans les ganglions lymphatiques, le poumon, le rein, le foie.

En résumé pour Baumgarten 1° ce sont les cellules fixes qui en se divisant par karyocinèse donnent naissance aux cellules épithélioïdes ; le tubercule constitué d'abord par ces éléments est envahi ensuite par les cellules migratiles. — 2° Les bacilles ne sont englobés, ni par les cellules fixes, ni par les leucocytes, ils se répandent dans les parties contiguës grâce à leur force végétative et sont entraînés au loin par les canaux du suc. Mais cet auteur ajoute que les bacilles peuvent cependant pénétrer dans les cellules fixes ou épithélioïdes par leur force propre ; que très exceptionnellement au moment où le tubercule est envahi par les cellules migratiles on peut trouver quelques germes dans le protoplasma de ces cellules.

D'autres auteurs constatent aussi dans leurs observations la participation des cellules fixes à l'édification du tubercule.

Brissaud et Toupet (1) trouvent au centre du tubercule hépatique des cellules épithéliales reconnaissables. Pilliet (2) admet également que la cellule hépatique contribue à former le tubercule du foie. Straus (3) a trouvé dans le foie des cellules épithélioïdes rappelant par leur aspect les cellules hépatiques et contenant même du glycogène. Kostenitch et Volkow (4) reprennent l'histogénèse du tubercule en inoculant de la tuberculose humaine dans la chambre antérieure de l'œil du lapin.

(1) BRISSAUD et TOUPET. Études expérimentales et cliniques sur la tuberculose, t. I, 1887, p. 108.

(2) PILLIET. *Thèse*, Paris, 1892.

(3) STRAUS. La tuberculose et son bacille.

(4) KOSTENITCH et VOLKOW. *Archives de médecine expérimentale*, 1892, p. 741.

Aussitôt après l'inoculation il se produit de la leucocytose polynucléaire ; les leucocytes polynucléaires englobent les bacilles pour périr aussitôt. Puis les éléments fixes réagissent et se divisent par karyocinèse ; les cellules épithélioïdes qui résultent de ce processus englobent les bacilles. A une phase plus avancée des leucocytes mononucléaires surviennent et pénètrent dans le tubercule. Enfin tout à la fin de l'évolution, quand tous ces éléments sont nécrosés, un nouvel apport de leucocytes se produit : ce sont des leucocytes polynucléaires cette fois (leucocytose polynucléaire secondaire), leucocytes qui eux-mêmes finissent par périr et subir la caséification avec le reste du tubercule.

Straus croit aussi à l'édification du tubercule aux dépens des cellules fixes et il résume de la façon suivante sa conception de l'histogénèse du tubercule. « Les éléments primordiaux et « caractéristiques du tubercule, les cellules épithélioïdes et les « cellules géantes dérivent par karyocinèse des cellules fixes des « tissus : cellules du tissu conjonctif, endothélium vasculaire, « ou cellules épithéliales. Les éléments migratiles (leucocytes « polynucléaires et mononucléaires) issus des vaisseaux inflam- « més du voisinage, envahissent à divers moments le nodule « tuberculeux. Mais ces éléments lymphoïdes émigrés ne sont « pas susceptibles d'évolution progressive, ils ne donnent pas « naissance aux cellules épithélioïdes ni aux cellules géantes, « mais subissent rapidement la fragmentation nucléaire, la « chromatolyse et les autres modifications régressives des cel- « lules en voie de désintégration. »

Tel est l'exposé des deux opinions inverses qui ont été émises par les auteurs sur l'histogénèse du tubercule, les uns admettant que le tubercule se développe aux dépens des cellules migratiles, les autres prétendant que ce sont les éléments fixes qui jouent le principal rôle.

Mais jusqu'ici nous n'avons point fait mention de deux formations très importantes que l'on observe dans le néoplasme tuberculeux : la cellule géante et le reticulum du tubercule.

Formation de la cellule géante. — Nous avons vu précédemment

les opinions émises jusqu'à la découverte du bacille tuberculeux sur la nature et l'origine des cellules géantes. Il nous faut maintenant exposer celles qui ont été soutenues après la découverte de Koch. Comme Langhans l'avait déjà dit, on peut admettre deux grandes théories. Suivant les uns la cellule géante se forme aux dépens d'une seule cellule ; pour d'autres au contraire, la cellule géante tuberculeuse résulte de la confluence de plusieurs cellules.

Parmi les partisans de la *Théorie unicellulaire* de la cellule géante, il faut signaler en première ligne Koch lui-même. La cellule migratile qui primitivement contenait le bacille subit la multiplication nucléaire et se transforme en cellule géante. Entre la cellule épithélioïde contenant un seul bacille et la cellule géante riche en noyaux et en bacilles, on trouve tous les intermédiaires. Il étudie de plus la disposition des bacilles dans la cellule géante : les bacilles sont-ils peu nombreux, ils sont au centre quand il existe une couronne de noyaux ; si les noyaux sont massés à un des pôles le bacille est situé au pôle opposé ; il existerait donc une sorte d'antagonisme entre les bacilles et les noyaux. La cellule géante survit au bacille qu'elle contenait d'abord, plusieurs générations de bacilles peuvent s'y succéder ; cet auteur suppose aussi qu'elle contient des spores. Enfin sa caséification survient et la disposition radiée des bacilles est la seule trace de la cellule géante.

Weigert (1) admet également que la cellule géante naît d'une seule cellule. Elle est due à l'action d'une irritation faible, action capable d'amener la division nucléaire, mais insuffisante pour déterminer la division parallèle du protoplasma. Pour lui les bacilles ont une disposition différente de celle décrite par Koch. Ils sont situés à la limite de la portion privée de noyaux et de celle qui en contient ; les bacilles manquent en général dans la partie centrale où il n'y a pas de noyaux : ceux-ci ont disparu au centre de la cellule parce que cette por-

(3) WEIGERT. *Deutsch. med. Wochenschrift*, 1885, p. 986.

tion de l'élément est en voie de caséification ; au contraire la partie périphérique est encore intacte, c'est ce qui explique la persistance des noyaux et des bacilles à ce niveau. La cellule géante représente en petit ce qu'est le tubercule en grand, le centre subissant la dégénérescence caséuse et la périphérie persistant.

Baumgarten se rallie à la même opinion ; la cellule géante se forme quand l'irritation n'est pas assez forte pour amener la division du protoplasma. D'ailleurs la cellule géante se produit quand les bacilles sont peu abondants et peu proliférants. Ajoutons que Prudden et Hodenpyl, Gamaleïa et Straus ont déterminé de belles cellules géantes par inoculation de bacilles morts.

Metschnikoff est éclectique ; il admet à la fois les deux origines de la cellule géante. Suivant cet auteur la cellule géante qu'il a étudiée chez le spermophile, à l'aide de tuberculose aviaire reconnaîtrait une double origine : tantôt elle résulte de la prolifération nucléaire d'une seule cellule ; tantôt elle est la conséquence de la confluence de plusieurs cellules. Mais il ajoute, comme nous l'avons vu, que la cellule géante n'est pas une production régressive, qu'elle est douée au contraire d'une grande activité phagocytaire.

Théorie pluricellulaire. — Arnold et ses élèves sont plus affirmatifs ; ils se prononcent nettement pour l'origine pluricellulaire de la cellule géante. Pour eux cette production est le résultat de la confluence de plusieurs cellules épithélioïdes gonflées. Ils expliquent de la sorte la multiplicité des noyaux, le volume considérable de la cellule géante.

Yersin admet également que la cellule géante est constituée par la confluence et l'agglutination de plusieurs cellules épithélioïdes ; mais à son avis le mécanisme de la formation de la cellule géante est un peu différent. Par suite de l'action nécro-sante du bacille, il se forme par places des détritux granuleux formés par des cellules détruites. Des leucocytes accourent, entourent en demi-cercle ces masses dégénérées, puis y pénètrent ; la cellule géante est alors constituée avec sa couronne de noyaux.

Pour Borrel les leucocytes mononucléaires après avoir envoyé des prolongements autour des bacilles finissent par se confondre et par constituer de la sorte la cellule géante.

Kostenitch et Wolkow invoquent à la fois la confluence de plusieurs cellules épithélioïdes et la multiplication des noyaux qui s'y trouvent. La cellule géante serait le résultat de ce processus mixte.

Formation du reticulum. — Il nous reste maintenant à exposer les théories qui ont été émises sur la nature du reticulum du tubercule. Ce réseau fibrillaire analogue au reticulum des ganglions lymphatiques se continue avec les fibrilles voisines du tissu conjonctif. Suivant Friedlander ce serait une production artificielle causée par l'action de l'acide chromique. Mais Baumgarten a démontré qu'il n'en est rien. C'est la raréfaction de la substance fondamentale du tissu qui met cette dernière mieux en lumière. Le reticulum n'est donc ni une néoproduction, ni une production artificielle. Enfin on constate souvent l'encapsulement du tubercule ; cette sorte de capsule entourant le néoplasme est due à ce que la prolifération plus active au centre amène l'aplatissement des cellules périphériques du tubercule.

Si nous jetons un coup d'œil d'ensemble sur toutes les théories si différentes en apparence, nous voyons que deux grandes opinions subsistent, avec des nuances et des variations de détail. Pour les uns, le tubercule est constitué par des cellules migratiles qui tour à tour englobent les bacilles et se transforment elles-mêmes en cellules épithélioïdes. Suivant d'autres auteurs les cellules fixes (cellules du tissu conjonctif et épithéliales) jouent le rôle primordial dans l'édification du néoplasme tuberculeux ; les leucocytes interviennent, il est vrai, mais dans une mesure très minime et d'une façon très secondaire.

Discussion des théories. — Il nous semble que la question n'a pas été posée avec une netteté suffisante et c'est peut-être là l'origine de presque toutes les divergences d'opinion. Tout

d'abord ne comprend-on pas sous cette rubrique, cellules fixes, des éléments de nature bien différente ? Doit-on admettre que les cellules fixes du tissu conjonctif d'origine mésodermique jouent le même rôle que les cellules épithéliales, élément noble et très différencié, en présence des micro-organismes. Metschnikoff a eu le mérite de montrer que ce sont les cellules mésodermiques auxquelles est dévolue la fonction d'englober les germes, de les détruire par phagocytose ; rien d'étonnant à ce que les cellules du tissu conjonctif ou des éléments issus de celles-ci aient la propriété phagocytaire ; d'ailleurs Metschnikoff lui-même admet que les cellules conjonctives jouent un rôle dans la destruction des germes. Bien plus cet auteur pense que l'endothélium vasculaire contribue à la formation du tubercule. Mais ce qui paraît plus difficile à concevoir c'est que les cellules épithéliales elles-mêmes puissent se transformer en simples phagocytes ; cela est tout à fait contraire aux notions de pathologie générale infectieuse acquises dans ces dernières années ; en tout cas ce serait une bien curieuse exception. Aussi Baumgarten, logique avec sa conception de l'histogénèse du tubercule, n'admet-il pas la phagocytose, l'englobement des bacilles par les cellules.

Cependant il semble que cette lutte de la cellule contre le microbe existe réellement dans la tuberculose. D'autre part, les constatations de nombreux auteurs ne peuvent être démenties ; il est évident qu'on a vu souvent les cellules épithéliales faire partie du néoplasme tuberculeux. Ainsi d'une part on sait que ce sont les cellules d'origine mésodermique (cellules migratiles, cellules fixes du tissu conjonctif, endothélium vasculaire) qui sont capables, à des degrés divers, d'englober et de digérer les bacilles à l'exclusion des cellules épithéliales ; d'autre part, il est incontestable que les cellules épithéliales peuvent contribuer dans une certaine mesure à l'édification du néoplasme tuberculeux ; l'évolution du tubercule si particulière déjà au point de vue histologique, serait-elle également exceptionnelle au point de vue des données de la pathologie générale, et le tubercule présenterait-il des phagocytes d'origine épithéliale ?

En réalité nous croyons que la question ne doit pas être posée

dans ces termes ; il importe de faire une distinction que la plupart des auteurs n'ont point signalée. De ce que les cellules épithéliales entrent dans la structure du tubercule, on ne peut pas conclure, comme le font certains, qu'elles jouent le rôle de phagocytes. Il faut, nous semble-t-il, séparer les cellules destinées à protéger l'organisme contre le microbe, à le détruire, à le digérer, d'autres cellules qui peuvent être également atteintes par les sécrétions de ce microbe et subir des processus dégénératifs. Le bacille, par les poisons qu'il met en liberté, fait subir aux cellules qui sont à sa portée la dégénérescence épithélioïde ; que la cellule contienne le germe ou qu'elle lui soit seulement contiguë, elle se transforme de la façon suivante : son protoplasma se gonfle, présente un contour anguleux, il paraît légèrement granuleux, le noyau en même temps devient vésiculeux, clair ; en un mot la toxine tuberculeuse détermine la transformation épithélioïde des éléments voisins ; puis la lésion évoluant, la cellule finit par se caséifier. Il n'est pas nécessaire pour cela que la cellule contienne le bacille, celui-ci agit aussi sur les éléments qui ne l'englobent pas. La dégénérescence épithélioïde n'est pas un résultat de la lutte des cellules contre le bacille de Koch, c'est une manière de dégénérer des cellules atteintes par lui. Tous les éléments du tissu aussi bien les cellules fixes que les cellules migratiles subissent cette altération. Il n'est donc pas étonnant que l'on puisse trouver des cellules épithéliales en transformation épithélioïde dans le tubercule ; mais ces dernières sont simplement touchées par le bacille voisin. Quand au rôle phagocytaire, il est dévolu à des cellules d'origine mésodermique, cellules migratiles, cellules fixes du tissu conjonctif, etc. Celles-ci prennent également l'aspect de cellules épithélioïdes. En somme la transformation épithélioïde est un processus causé par le bacille à l'aide de ses toxines, processus qui atteint toutes les cellules voisines aussi bien celles qui ont des propriétés phagocytaires que celles qui sont neutres. Si tous les éléments (cellules fixes et migratiles) concourent également à l'édification histologique du tubercule, le rôle actif dans la lutte contre le bacille est particulièrement dévolu aux cellules d'ori-

gine mésodermique. Mais il reste à se demander si le tubercule dans son ensemble ne prend pas une certaine part à la défense de l'organisme en isolant le bacille des parties voisines, en arrêtant ou en modifiant ses toxines. Rappelons enfin que la dégénérescence épithélioïde n'est nullement spécifique et qu'on l'a observée dans nombre de circonstances.

Ceci posé, nous allons signaler les *résultats de nos propres recherches*. C'est par l'inoculation directe de cultures de tuberculose dans la moelle osseuse que nous avons cherché à nous rendre compte du mode de formation et de l'évolution du tubercule. Dans ce tissu, admirablement armé pour la lutte contre le bacille, grâce aux nombreux phagocytes qu'il contient, nous avons pu étudier facilement le mode d'englobement du germe par des cellules migratiles. Nous avons constaté, d'autre part, les transformations de ces cellules et les modifications des autres éléments qui se trouvent dans le tissu médullaire. Enfin nous avons noté le rôle important que joue sans doute la trame fondamentale du tissu dans la production de la sclérose tuberculeuse.

Les expériences ont été faites avec des cultures de tuberculose humaine et aviaire, les fragments de voile étaient désagrégés avec soin dans du bouillon. Après avoir découvert le tibia du lapin à la face interne de la jambe où il est très superficiel, nous faisons un petit trou dans l'os à l'aide d'un appareil spécial qui permet de traverser l'os sans léser la moelle (1), puis nous injectons la culture dans l'intérieur de l'os avec une seringue stérilisée. En opérant de cette façon on fait pénétrer le microbe dans la moelle osseuse, tout en ne produisant qu'un traumatisme minime.

Constatations expérimentales. — Le lendemain de l'inoculation des bacilles de tuberculose humaine dans la moelle osseuse, on voit des foyers formés uniquement de leucocytes polynu-

(1) On trouvera page 134 la description de cet appareil.

cléaires au milieu desquels on trouve des bacilles les uns englobés, d'autres libres.

Le deuxième et troisième jour les leucocytes polynucléaires dégénèrent. Les foyers sont envahis par des leucocytes mononucléaires de plus en plus abondants. Ces derniers prennent la place des polynucléaires qui disparaissent; les bacilles sont englobés par les leucocytes mononucléaires.

Au bout de cinq jours, on trouve de nombreux bacilles dans le foyer. Tous sont contenus dans des cellules et non pas appliqués à leur surface comme on peut s'en rendre compte en se servant de la vis micrométrique. Ils n'ont pas toujours une disposition parallèle à la coupe, mais ils sont souvent situés obliquement dans son épaisseur: en faisant varier le point, on voit apparaître d'abord une portion du bacille, puis les autres parties du corps du microbe. Tantôt il n'existe qu'un seul bacille dans une cellule, tantôt on en trouve plusieurs: 2 ou 3 le plus souvent; rarement on en rencontre jusqu'à 7 ou 8 dans un même élément cellulaire. Un grand nombre de bacilles de Koch sont modifiés dans leur forme: certains sont comme gonflés, d'autres présentent des espaces clairs régulièrement disposés dans le corps même du protoplasma, ce qui donne au germe l'aspect d'une fausse chaînette. Par places on trouve des bacilles fragmentés en plusieurs morceaux, ces fragments donnent la réaction colorante du bacille de Koch. Enfin on constate par places de petits grains colorés comme le bacille de la tuberculose.

Les cellules qui englobent ces bacilles sont faciles à reconnaître et il est aisé de déterminer leur nature, les modifications qu'elles ont subies du fait de la présence du bacille étant encore peu marquées. Ce sont des *leucocytes mononucléaires* et des *cellules plates du tissu conjonctif*. Les premiers présentent encore leur noyau arrondi ou ovalaire, limité par une membrane nucléaire nette, à contenu assez clair; on y voit un fin réseau chromatique et des points nodaux plus colorés. Les cellules du tissu conjonctif se reconnaissent à leur noyau allongé en bâtonnet, la cellule est appliquée sur les travées de la moelle,

ayant encore vaguement l'aspect habituel. Cependant, le protoplasma de ces cellules présente des modifications évidentes et une tendance vers l'évolution épithélioïde. Le protoplasma est gonflé et la cellule présente un volume plus considérable que normalement. Les contours des cellules deviennent anguleux et le protoplasma présente des prolongements comme fibrillaires (examiner avec soin la planche 4) alors que le noyau garde ses réactions colorantes normales. Mais dans d'autres cellules le noyau n'est plus représenté que par une partie un peu plus foncée de la substance de la cellule, le noyau ne se colore presque plus.

En d'autres points existent des aspects sur lesquels il nous faut insister, car ils sont importants au point de vue de la génèse de la cellule géante. On voit par places plusieurs cellules épithélioïdes, deux ou trois en général, dont le protoplasma gonflé a fini par se réunir en une seule masse; tantôt la confluence n'est pas complète et on peut encore reconnaître vaguement ce qui appartient à chaque cellule; tantôt on constate seulement la présence de cellules plus grandes que les autres contenant plusieurs noyaux. En un point il se trouve une vraie petite cellule géante, avec son protoplasma central grenu; avec quatre noyaux périphériques au niveau d'un pôle et au pôle opposé une sorte de tache plus foncée ayant encore vaguement la forme d'un noyau. De plus, cette cellule présente à sa périphérie de fins prolongements protoplasmiques tout à fait analogues à ceux que nous avons signalés à la périphérie de certaines cellules épithélioïdes. Dans l'intérieur de la cellule on voit sept bacilles, des fragments de bacilles et de petits grains restant colorés par le Ziehl. Il nous semble donc que, dans ce cas du moins, l'origine de la cellule géante par confluence de plusieurs cellules épithélioïdes soit incontestable; nous avons observé, en effet, tous les intermédiaires entre plusieurs éléments accolés par leur protoplasma et la cellule géante constituée.

Au niveau du foyer il existe de plus de nombreux leucocytes. Les leucocytes polynucléaires sont tout à fait exceptionnels. On trouve de très rares figures karyocinétiques qui sont dues à des

leucocytes. A la périphérie du foyer on constate la présence de nombreux globules blancs : surtout lymphocytes et leucocytes mononucléaires. Quelques-uns sont en voie de division indirecte, d'autres ont un réseau nucléaire condensé en petits points, indice probable de l'activité cellulaire. Les fibrilles fondamentales du tissu se continuant avec celles du foyer sont très épaisses et très multipliées ; elles forment un treillis très serré au milieu duquel les cellules sont comme semées. La couche corticale avec sa trame fibrillaire épaisse et serrée est plus étendue que normalement. Enfin le pourtour des artères est élargi, formant une sorte d'anneau périartériel coloré en rose foncé par l'éosine. Certaines artères présentent même un certain degré d'épaississement de l'endartère. En somme, début d'évolution scléreuse autour du foyer tuberculeux.

Dix jours après l'inoculation, le tubercule est complètement constitué ; on constate de plus une évolution scléreuse très marquée. On trouve des tubercules avec leurs caractères habituels. Au centre du tubercule on voit une ou plusieurs cellules géantes contenant un certain nombre de noyaux et des bacilles, et des cellules épithélioïdes la plupart vides de bacille, le tout entouré d'une couronne de leucocytes. Ces derniers ont pénétré en grand nombre jusqu'au centre du tubercule.

Mais en même temps la trame conjonctive fondamentale de la moelle osseuse, plus manifeste déjà au niveau du tubercule, se continue à sa périphérie avec la trame du tissu médullaire très épaissie et scléreuse. La sclérose est, en effet, extrêmement marquée autour du foyer et caractérisée par l'épaississement énorme des fibrilles et la présence de fibrilles secondaires dans les travées ; les artères présentent de plus une énorme gangue fibrillaire périartérielle et de l'épaississement manifeste des tuniques.

Au bout de seize jours, la sclérose est encore plus marquée ; elle garde toujours les mêmes caractères. On trouve également des cellules géantes et épithélioïdes et des leucocytes. Les cellules géantes ne contiennent pas de bacilles ; par contre, on trouve plusieurs cellules épithélioïdes dans lesquelles il existe

quelques rares bacilles. Enfin, on voit de petites portions en voie de caséification; à ce niveau, il n'y a plus que de la matière amorphe avec des noyaux fragmentés.

Après vingt-deux jours une grande partie de la moelle osseuse a subi la dégénérescence caséuse. Dans la partie caséuse où l'on voit encore quelques débris de noyaux et des bacilles, il est impossible de distinguer de structure cellulaire. A la limite de l'abcès froid on trouve des cellules à aspect épithélioïde. La trame fibrillaire très épaissie à la limite du foyer semble se continuer avec des fibrilles analogues que l'on devine encore dans les parties dégénérées.

Avec la tuberculose aviaire, les résultats sont les mêmes d'une façon générale, il y a cependant un certain nombre de différences. Ce sont les mêmes cellules qui englobent les bacilles; mais l'évolution est beaucoup plus rapide et les lésions sont beaucoup plus diffuses qu'avec la tuberculose humaine. On ne trouve pas de foyers circonscrits comme avec la tuberculose humaine, mais de grandes régions de la moelle ont subi la transformation épithélioïde et contiennent des cellules géantes. Il y a une véritable infiltration tuberculeuse de la moelle. Les cellules contiennent de plus une quantité beaucoup plus grande de bacilles. Tandis qu'on ne rencontre qu'un ou deux bacilles de tuberculose humaine dans un même élément, au contraire avec la tuberculose aviaire les cellules sont absolument bourrées de bacilles; celles-ci contiennent quelquefois une si grande quantité de bacilles qu'à un faible grossissement, le protoplasma de la cellule paraît absolument rouge. Il existe également des fibrilles qui limitent les travées encore visibles en certains points; mais au lieu de se trouver à la périphérie de la lésion et de l'enserrer, la sclérose fibrillaire se trouve surtout au centre même des parties atteintes et dans leur épaisseur; les artères à ce niveau sont entourées de couronnes de petits leucocytes mononucléaires et de lymphocytes. En somme la lésion est beaucoup moins circonscrite, plus diffuse avec la tuberculose aviaire qu'avec l'humaine, les bacilles sont beaucoup plus nombreux dans les lésions causées par la première

variété que dans celles déterminées par la tuberculose humaine ; l'épaississement des travées, la sclérose existent aussi dans les lésions produites dans la moelle par la tuberculose aviaire, mais ces altérations se trouvent surtout au centre du foyer et non à la périphérie comme avec la tuberculose humaine. Ajoutons que nous avons observé des cellules géantes dont le mode de constitution présente une certaine importance théorique. Le centre d'une de ces cellules géantes commence déjà à se caséifier ; à un pôle de la cellule on trouve quatre noyaux, tandis que du côté opposé on voit deux leucocytes en train de pénétrer dans la masse protoplasmique.

Telles sont en résumé nos constatations anatomiques et expérimentales sur le mode d'évolution du tubercule de la moelle. On trouvera plus loin le détail des expériences que nous avons entreprises. Il nous faut maintenant faire la synthèse des faits observés et exposer les différentes phases de la lutte de l'organisme contre le bacille.

Évolution du tubercule. — Entraînés par la circulation sanguine, des bacilles sont venus s'arrêter dans la moelle des os. Aussitôt que l'envahisseur a pénétré, les tissus réagissent, ils mettent en jeu les moyens qui sont à leur disposition pour lutter contre lui et le détruire. Les cellules d'origine mésodermique auxquelles est dévolue la fonction phagocytaire accourent, englobent le microbe pour le digérer et l'empêcher de nuire. D'autre part les humeurs jouent également un rôle : elles ont une action nocive pour le germe et font de lui une proie plus facile pour le phagocyte. La fonction phagocytaire est très active dans la moelle des os où toutes les variétés de globules blancs sont réunies et se produisent en grande abondance.

Ce sont les leucocytes polynucléaires qui accourent les premiers pour engager la lutte, mais ces cellules périssent rapidement ; les leucocytes mononucléaires et les cellules fixes du tissu conjonctif les remplacent et prennent à leur tour contact avec l'ennemi. A un moment donné les leucocytes mononucléaires et les cellules du tissu conjonctif contiennent tous les

bacilles dans leur protoplasma. C'est là une deuxième phase de la lutte qui se prolonge toujours entre le bacille et les cellules de l'organisme. Celle-ci peut se continuer de deux façons différentes suivant que l'un ou l'autre des adversaires remporte la première victoire.

Si l'organisme l'emporte immédiatement et complètement, la victoire est décisive, le bacille est détruit et la lésion tuberculeuse ne se produit pas; la maladie est arrêtée dès ses premiers stades, avant qu'il n'y ait eu à proprement parler de lésion. Ce mode de terminaison n'est pas rare. On sait en effet que très souvent les bacilles ne se développent pas dans l'organisme, même quand ils y ont été inoculés d'une façon manifeste et certaine. Deux facteurs sont nécessaires pour que cette terminaison se produise: une grande résistance de l'organisme, d'une part, d'autre part une faible virulence du bacille. L'organisme dans ces cas triomphe dès la première rencontre, dès le début de la lutte. Cette terminaison précoce est facile à démontrer expérimentalement. On sait en effet que la tuberculose humaine inoculée au lapin n'amène souvent aucune lésion chez cet animal. C'est ce que nous avons observé dans trois expériences d'inoculation directe de tuberculose humaine dans la moelle osseuse du lapin. Ces expériences avaient été faites avec toutes les précautions nécessaires et de nombreuses coupes avaient été pratiquées à des hauteurs différentes de la moelle inoculée. La guérison immédiate était donc survenue; l'organisme avait triomphé dès les premiers moments de la lutte. Cet échec fréquent des inoculations intramédullaires de cultures de tuberculose concorde d'ailleurs avec la rareté relative des lésions tuberculeuses de la moelle osseuse. Ce tissu où se trouvent réunies toutes les variétés de leucocytes est particulièrement bien armé pour triompher des microbes même du bacille de Koch si difficile à vaincre cependant.

Mais d'autres fois la terminaison immédiate ne se produit pas et l'évolution de la lésion est moins favorable pour le malade. Le bacille est englobé par les leucocytes mononucléaires et les cellules du tissu conjonctif. Mais le germe continue à vivre

et à se développer. Il sécrète des toxines et contient dans sa substance même des poisons qui agissent sur les tissus, et leur font subir des lésions de névrose. Cette dégénérescence des cellules sous l'influence des toxines tuberculeuses s'opère en deux stades : la transformation épithélioïde qui peut se produire également sous l'influence d'autres causes irritantes, constitue le premier stade ; la dégénérescence caséuse qui ne s'observe que dans la tuberculose et la syphilis survient ensuite.

La première étape par laquelle passent les cellules qui ont subi l'action du poison tuberculeux est la transformation épithélioïde. C'est là une altération que de simples corps étrangers plus ou moins irritants peuvent également faire subir aux cellules. Elle n'est donc pas spéciale et particulière à l'infection tuberculeuse. Les éléments cellulaires prennent l'aspect que nous avons déjà décrit et constituent les cellules épithélioïdes et les cellules géantes qui se développent aux dépens des premières, nous verrons par quel mécanisme. Cette transformation se produit d'abord dans les cellules qui sont en contact immédiat avec les bacilles, c'est-à-dire dans celles qui les englobent. Ces éléments doivent en effet subir les premiers les effets nuisibles des toxines émises par le bacille. Mais l'action du bacille ne reste pas ainsi localisée, elle s'étend plus loin, sur les cellules voisines. Les éléments nobles, l'épithélium peut être touché également, subir les mêmes altérations et se transformer en cellules épithélioïdes, c'est de cette façon qu'il contribue à l'édification du nodule tuberculeux. A très faible dose, la toxine tuberculeuse a sur les cellules fixes une action irritante qui les fait proliférer et se multiplier par division indirecte. C'est ce qui explique la présence de figures karyocinétiques dans les premières périodes de l'arrivée des bacilles dans le tissu. Mais bientôt les cellules fixes du tissu ou les éléments formés à leurs dépens, quelle que soit leur nature, sont atteints également par les toxines du bacille et se transforment en cellules épithélioïdes. Ceci nous explique qu'on ait pu trouver des cellules épithéliales en plein tubercule, ou bien tous les inter-

médiaires entre la cellule épithéliale et la cellule épithélioïde, ou bien encore des cellules graisseuses enchâssées au milieu de la néoformation, comme nous l'avons souvent constaté dans la moelle des os.

Quel est le rôle de ces cellules épithélioïdes ? Sont-elles de simples formes de dégénération cellulaire, comme nous aurions tendance à l'admettre ; ou bien jouent-elles un rôle actif dans la défense de l'organisme comme le prétend Metschnikoff ? Dans cette dernière hypothèse il faudrait supposer que sous l'influence de la toxine tuberculeuse la cellule épithéliale et les éléments issus du feuillet moyen peuvent se transformer en un élément moins différencié, capable de jouer un rôle phagocytaire. Mais les caractères histologiques de la cellule épithélioïde, son évolution, sa transformation en masse caséuse démontrent qu'elle se forme par un processus de dégénérescence. Il résulte de ces considérations que le bacille de Koch ne provoque pas dans les organes de réaction de défense autre que celle que déterminent tous les autres micro-organismes. La défense contre l'envahisseur se fait toujours à l'aide des phagocytes, des éléments issus du feuillet moyen ; ce qui est différent, ce sont les lésions produites par le germe dans les tissus. La cellule épithélioïde est la conséquence d'une action nécrosante du bacille tuberculeux, action assez spéciale mais non spécifique puisqu'elle peut être produite par d'autres facteurs que le bacille. La cellule épithélioïde est donc une cellule dégénérée. Mais cette cellule par les transformations qu'a subies son protoplasma ne servirait-elle pas de défense à l'organisme ? N'y aurait-il pas dans cette transformation du protoplasma une circonstance défavorable à la prolifération du germe ? En un mot le bacille se trouvant dans des conditions nutritives défectueuses ne finirait-il pas par périr ? Et ceci ne présente rien d'illogique ; nous savons en effet que les bacilles finissent par disparaître quand la dégénérescence cellulaire est plus avancée et quand les cellules ont subi la désintégration caséuse ; d'autre part les bacilles manquent souvent dans les cellules géantes issues des cellules épithélioïdes. On peut

donc se demander si la formation de la cellule épithélioïde n'est pas également un moyen de défense de l'organisme qui cherche à limiter la lésion, à faire la part du feu, en créant un milieu nutritif peu favorable au bacille de Koch. En un mot la cellule épithélioïde serait en même temps une conséquence de l'action nocive du bacille de Koch, et un nouvel élément de défense contre ce germe. D'ailleurs ce n'est là qu'une hypothèse qui ne repose pas sur un nombre suffisant de faits précis.

En même temps que les cellules épithélioïdes, on voit apparaître les cellules géantes. Nous avons vu les opinions des auteurs sur la production de ces éléments. Nous avons exposé les deux grandes théories des histologistes sur leur génèse ; les uns admettant qu'elles se développent aux dépens d'une seule cellule ; d'autres soutenant qu'elles se forment par confluence de plusieurs éléments. C'est à cette dernière opinion que nous nous rallions. En effet nous avons vu un certain nombre de cellules épithélioïdes se réunir pour constituer de petites masses protoplasmiques à plusieurs noyaux et nous avons trouvé tous les intermédiaires entre la cellule géante constituée et les cellules épithélioïdes encore isolées. La situation périphérique des noyaux s'explique par la dégénérescence des parties centrales de la cellule. Mais il existe un autre mode de formation des cellules géantes. Certaines figures que nous avons observées ne peuvent s'expliquer que par la théorie de Yersin.

Nous avons vu nettement des leucocytes pénétrer dans des masses de substance dégénérée ou dans des cellules géantes déjà constituées. On est donc en droit de supposer que des leucocytes sont attirés par les matières dégénérées ou par les bacilles qui s'y trouvent ; ils pénètrent dans ces amas, mais une fois qu'ils y sont entrés ils subissent eux-mêmes des transformations dégénératives. Leur protoplasma vient augmenter la masse de la cellule géante, le noyau reste à la périphérie et contribue à former la couronne de noyaux (1).

(1) Dans certains autres tissus, au niveau du cerveau notamment, il est incontestable que certaines cellules géantes se forment au dépens de vaisseaux throm-

On constate aussi sur nos préparations que la trame fibrillaire du tubercule est bien due à la raréfaction de la trame conjonctive fibrillaire du tissu. En effet cette trame se continue très nettement avec celle qui parcourt les autres portions de la moelle osseuse.

Puis tous ces éléments subissent la dégénérescence caséuse. Les contours des cellules perdent leur netteté. Le protoplasma se transforme en une masse amorphe, fendillée, au milieu de laquelle on trouve encore des traces de noyaux fragmentés. Dans cet amas caséux, on distingue quelquefois des bacilles ; ceux-ci disparaissent plus tard. La dégénérescence caséuse envahit d'abord le centre des tubercules et des cellules géantes pour s'étendre ensuite jusqu'à la périphérie. A ce moment le tubercule lui-même a disparu, envahi par la caséification. Le bacille est donc resté victorieux dans ces premières luttes contre l'organisme. Ce dernier ne va-t-il pas continuer à se défendre ?

C'est en effet ce qui arrive. A ce moment l'organisme met en jeu deux moyens de défense. Le premier n'est que la continuation d'un processus qui n'a cessé d'exister depuis le début de l'infection par le bacille de Koch, c'est l'apport de cellules migratiles, ayant pour mission d'englober et de détruire les bacilles. Le deuxième consiste dans la délimitation de la lésion par la sclérose. L'organisme a fait pour ainsi dire la part du feu et ne cherche plus qu'à circonscrire le mal et à le rendre moins envahissant.

Pendant toute la durée de l'évolution dégénérative des cellules, de nombreux leucocytes sont accourus, sortis des vaisseaux, ils ont formé une couronne autour du néoplasme, pour pénétrer ensuite dans le tubercule. Mais, quand la lésion en est arrivée à ce stade, les leucocytes ne peuvent plus lutter avec avantage. Ils subissent le même sort que les autres cellules, ils sont transformés avant d'avoir accompli leur mission. Les

bosés avec des bacilles dans le caillot. Les bacilles ont amené la nécrose des parties voisines, des parois vasculaires notamment, et la cellule géante s'est ainsi constituée. Le mécanisme est donc le même dans ce cas.

toxines sécrétées par les bacilles semblent avoir la propriété d'attirer les leucocytes. Ceux-ci arrivent dans la sphère active du bacille entouré de cellules dégénérées. Les leucocytes sont détruits avant d'avoir pénétré jusqu'au germe; ceux qui sont inclus dans le protoplasma des cellules épithélioïdes contribuent à former les cellules géantes. Il résulte de ce processus qu'il existe deux espèces de cellules géantes. Celles du début formées par confluence de plusieurs cellules épithélioïdes et celles qui surviennent à une période plus tardive : ces dernières sont dues à la pénétration de leucocytes dans des masses de protoplasma dégénéré ou dans les cellules géantes déjà antérieurement formées. Il faut ajouter qu'en réalité ces processus ne sont pas aussi nettement séparés, ils empiètent l'un sur l'autre, souvent les deux variétés de cellules géantes se produisent en même temps. Quoi qu'il en soit, cette nouvelle irruption de leucocytes reste impuissante contre le bacille tuberculeux. Il n'en est pas de même du deuxième moyen de défense, la sclérose. Grâce à elle l'organisme parvient quelquefois à localiser la lésion, à l'empêcher de progresser au loin.

Enfermées et limitées par le processus scléreux, les lésions finissent par se localiser en une partie restreinte. Comment se produit cette évolution scléreuse du tubercule? Suivant Grancher le tubercule est une production qui présente une double tendance. D'une part elle évolue vers la destruction et la caséification, d'autre part, vers la transformation fibreuse. C'est d'après cet auteur une néoplasie fibrocaséuse, suivant que l'un ou l'autre processus l'emporte ou assiste à la guérison ou à la caséification. Dans cette conception ce sont les éléments embryonnaires du foyer qui deviendraient d'abord fusiformes pour se transformer ensuite en tissu fibreux. Ces cellules que l'on désignait sous le nom d'éléments embryonnaires répondent aux lymphocytes des descriptions actuelles. Or il nous semble que l'on pourrait expliquer la sclérose d'une façon différente. En effet on constate dans un grand nombre de coupes de moelle osseuse un épaissement très marqué de la trame fibrillaire fondamentale du tissu à la périphérie des

lésions tuberculeuses. Les fibrilles, au lieu d'être extrêmement fines et délicates représentées par une simple ligne, s'élargissent; les mailles deviennent plus serrées, il y a des fibrilles secondaires anastomosées. Dans cette hypothèse, il n'y aurait donc pas apport de nouvelles cellules pour produire la sclérose; c'est la trame conjonctive fondamentale du tissu lui-même qui prolifère sous l'influence d'une cause irritante et s'épaissit. Ces détails semblent très nets et très faciles à observer au niveau de la moelle dont le tissu fibrillaire est beaucoup plus visible que celui des autres organes. Quoi qu'il en soit, les lésions tuberculeuses limitées par la coque scléreuse qui les entoure n'ont plus de tendance à s'étendre au loin et à détruire de nouveaux tissus. Les bacilles ne traversent pas la capsule fibreuse qui les entoure, leur vitalité devient moins grande, les tissus envahis de plus en plus par la sclérose constituant un mauvais milieu pour le bacille de Koch. L'organisme finit donc par remporter une victoire tardive en limitant les lésions, en enfermant le bacille au milieu même des organes qu'il a altérés. Mais pour que l'organisme puisse triompher même tardivement du germe tuberculeux, il faut d'une part que sa résistance soit grande, d'autre part que le microbe ne soit pas trop virulent. C'est pour cette raison que nous avons souvent déterminé dans nos expériences des altérations scléreuses de la moelle osseuse. En effet le tissu médullaire est un mauvais terrain pour l'évolution de la tuberculose; les nombreux éléments à propriété phagocytaire qui s'y trouvent, et peut-être aussi les sécrétions cellulaires lui permettent de lutter avantageusement contre le bacille. Il en résulte que la tuberculose évolue souvent dans ce tissu de façon lente et torpide, avec une tendance manifeste vers l'épaississement scléreux. Enfin, quand le tissu scléreux est très ancien, il peut s'infiltrer de sels calcaires; le tubercule se transforme alors en un bloc d'apparence et de consistance pierreuse.

A quoi est due cette sclérose et comment interpréter la cause et l'évolution de la lésion? Actuellement, il est impossible de répondre à cette question d'une façon positive. On peut se

demander si la toxine tuberculeuse, nécrosante à forte dose, n'a pas une action sclérosante quand elle est mise au contact de tissus très résistants à doses faibles et pendant un temps assez long. Une autre hypothèse est possible ; on pourrait admettre que ce germe sécrète différents poisons. M. Charrin a montré en effet que certains bacilles donnent naissance à des toxines multiples possédant des propriétés différentes. Le bacille de Koch n'émettrait-il pas des poisons, les uns caséifiants, d'autres sclérosants ?

Nous voilà arrivé au terme de cette étude de l'histogénèse du tubercule. Nous voyons que cette production est le résultat de l'action nocive du bacille et des réactions de défense de l'organisme. Une première lutte s'engage dès l'arrivée du germe ; celui-ci englobé par les leucocytes peut succomber immédiatement. Si le bacille n'est pas tué, le tubercule se forme ; ce dernier a peut-être encore pour rôle de rendre le bacille moins nuisible en le mettant dans de mauvaises conditions de développement ou en agissant contre ses toxines. A ce moment l'organisme tâche de lutter par de nouvelles poussées leucocytaires qui envahissent le tubercule, mais sans succès. Plus tard, lorsque la caséification s'est produite, quand les tissus ont été détruits et nécrosés dans une étendue plus ou moins grande, l'organisme peut encore se défendre avec avantage contre l'infection tuberculeuse. Mais alors c'est par un mécanisme différent, c'est en isolant la lésion, en séparant les parties envahies des régions ambiantes qu'il arrive à la guérison ; il fait périr l'envahisseur au milieu des dégâts qu'il a causés en l'enserrant dans une épaisse barrière scléreuse et même calcaire.

EXPÉRIENCES

EXPÉRIENCE I

Tuberculose locale éloignée de l'os (1).

Abcès froid sous-cutané. — Prolifération des cellules de la moelle osseuse, légère sclérose périartérielle.

Lapin pesant 2,500 grammes reçoit sous la peau du flanc une pipette de culture de tuberculose humaine; les grumeaux ont été délayés dans du bouillon.

L'animal est sacrifié au bout de 13 jours.

On trouve sous la peau du flanc, au point d'inoculation, un abcès froid du volume d'une petite noix. Les organes ne présentent pas de lésion.

La moelle osseuse est un peu rouge, mais ces modifications ne sont pas très marquées macroscopiquement.

Examen histologique de la moelle osseuse. — On constate à un faible grossissement une prolifération très considérable des cellules médullaires. Les travées cellulaires présentent par places un aspect rayonné, assez net, dû à l'interposition de lacs sanguins entre les travées; ces lacs sanguins convergent d'ailleurs d'une façon générale vers le sinus central. Ce sinus, dans le point où passent les coupes que nous avons examinées, est peu volumineux. Les aréoles graisseuses présentent un volume à peu près normal, mais, en général, elles sont séparées par de grands amas de cellules où les cellules adipeuses ont complètement disparu. On voit autour de certaines artères une gangue fibrillaire qui épaissit leurs tuniques. On aperçoit déjà à un faible grossissement un grand nombre de myéloplaxes.

On constate en se servant de forts grossissements (imm. au 1/12

(1) Tous les animaux ont été sacrifiés par piqure de bulbe.

oc. 3 ou 4) que la multiplication cellulaire se fait par amas de cellules de même espèce. En certains points, on trouve de vrais amas de leucocytes mononucléaires reconnaissables à leurs noyaux ovalaires limités par une membrane nucléaire délicate, contenant un fin réseau chromatique avec des points nodaux plus colorés, la substance même du noyau étant peu colorée. Il existe également quelques leucocytes mononucléaires à noyau en fer à cheval. Les leucocytes polynucléaires, quoique moins abondants que les précédents qui constituent presque toute la masse des cellules proliférées, sont nombreux également; ils contiennent deux à trois noyaux, rarement quatre; il existe aussi des lymphocytes formant rarement des amas, mais mélangés le plus souvent aux autres variétés de cellules. Les myéloplaxes sont très nombreux et présentent leurs caractères habituels. Les globules rouges nucléés sont abondants également; ils ne forment pas des masses distinctes, mais sont uniformément distribués sur toutes les parties de la préparation. Les cellules plates du tissu conjonctif sont peu augmentées de nombre, mais par places ces éléments sont plus volumineux que normalement, ils sont plus allongés. Enfin on distingue par places de vrais capillaires tapissés par un endothélium et contenant du sang. Nous n'avons pas trouvé de figures karyocinétiques.

EXPÉRIENCE II

Tuberculose locale éloignée de l'os.

Lésion tuberculeuse sous-cutanée à aspect pseudo-sarcomateux.

Prolifération des cellules de la moelle osseuse.

Lapin pesant 5 kilogrammes reçoit des crachats tuberculeux sous la peau du flanc; il est sacrifié au bout de trois mois et présente au point d'inoculation une tumeur d'aspect sarcomateux et de nature tuberculeuse.

Point d'autre lésion dans les organes.

La moelle osseuse est rouge et molle.

Examen histologique de la moelle osseuse. — La prolifération des cellules de la moelle est très marquée. A un faible grossissement (Zeiss, obj. A, oc. 3) on trouve les aréoles graisseuses un peu diminuées de volume, et séparées par des travées cellulaires augmentées de volume; leur largeur est plus grande que celle des aréoles. Ces travées ont la forme de bandes à disposition vaguement radiée. Les fibrilles sont un peu épaissies et presque partout dédoublées par l'infiltration cellulaire considérable. La multiplication cellulaire est moins marquée au

centre, au voisinage du sinus qu'à la périphérie où la zone corticale existe avec son aspect normal. Le sinus est d'ailleurs conservé, et au point où passe la coupe, l'artère s'en est dégagée. Le sinus contient du sang dans lequel on distingue facilement d'assez nombreux leucocytes. Les parois des artères ne sont pas notablement épaissies ; on voit s'insérer sur la partie extérieure de leurs tuniques des fibrilles de plus en plus serrées et prenant une disposition circulaire. Vers la périphérie de la coupe on voit de minces ramifications veineuses coupées suivant leur longueur. L'une d'elles s'insinue dans une travée cellulaire et envoie des ramifications dans une travée voisine. Par places, il existe des amas de cellules assez réguliers et semblant constitués par des éléments de même variété. On trouve répandus partout de petits éléments à noyau rond très coloré par l'hématéine. Il n'y a pas de congestion marquée, ni de lacs sanguins.

Les leucocytes mononucléaires sont très nombreux. C'est à leurs dépens que s'est faite presque toute la multiplication cellulaire. Ils présentent un noyau vaguement arrondi ou ovalaire, limité par un contour très net, contenant un réseau chromatique très fin qui se condense en un ou deux points nodaux plus foncés. Le protoplasma forme une couche d'épaisseur variable autour de ce noyau ; il se colore en rose clair uniforme. On ne trouve pas de cellules à noyau en fer à cheval ou en boudin, excepté à la périphérie au niveau de la couche corticale où ces éléments existent en petit nombre. La plupart des cellules ne contiennent pas de granulations ; quelques-unes cependant, mais elles sont peu nombreuses, présentent des granulations éosinophiles de petit volume. Un fait est remarquable, c'est la différence de volume qui existe entre les différentes cellules mononucléaires ; elles varient entre $5\ \mu$ et $8\ \mu$ pour le noyau, entre $5\ \mu.5$ et $13\ \mu.4$ pour la cellule entière.

Les lymphocytes sont en grand nombre, quoique moins abondants que les leucocytes de la variété précédente. Ils sont en général répandus et distribués irrégulièrement au milieu des autres éléments formant par places des amas peu serrés de 4 ou 5. La plupart ont un protoplasma si mince qu'il est fort difficile à distinguer. Quelques lymphocytes qui appartiennent à la grande variété ont cependant une lame de protoplasma un peu plus épaisse. La plupart ont $3\ \mu.5$, quelques-uns n'ont que $2\ \mu$, d'autres arrivent à $5\ \mu$.

Les leucocytes polynucléaires sont remarquablement rares, ils n'existent qu'à la périphérie de la coupe et contiennent en moyenne deux noyaux, ils ont de $5\ \mu$ à $11\ \mu$.

Les myéloplaxes sont nombreux et disséminés sur toute la coupe ; ils sont déjà visibles à un faible grossissement. Leur forme est assez variable. Certains sont assez régulièrement arrondis présentant quelquefois à leur périphérie une sorte de presqu'île. Le protoplasma uni-

formément coloré en rose présente souvent quelques vacuoles. Par places on voit des myélopaxes contenant des leucocytes; ceux-ci présentent les caractères des lymphocytes ou de petits mononucléaires. Autour du noyau de la cellule incluse on ne voit pas de protoplasma mais une sorte de vacuole ronde, incolore. Le noyau est bizarrement contourné, c'est une sorte de boudin présentant des bourgeons et des plicatures, limité par une membrane nucléaire très nette, contenant un réseau chromatique avec des points nodaux très colorés. La cellule a $33\ \mu$ et le noyau $16\ \mu$ 5 en moyenne.

D'autres myélopaxes sont très allongés, ont un contour diffus. Leur protoplasma rosé contient aussi des leucocytes inclus avec un noyau contourné au centre. Ils ont $20\ \mu$ de large sur $50\ \mu$ de long. D'autres sont constitués par une masse protoplasmique ovale ayant une coloration très foncée. Le noyau ovale est peu distinct et présente un contour un peu irrégulier; ils ont en moyenne $25\ \mu$ sur $21\ \mu$.

Les cellules plates du tissu conjonctif ne sont pas augmentées de nombre. Elles sont appliquées comme dans la moelle normale sur les travées.

Les globules rouges nucléés sont assez nombreux; ils sont répandus sur toute la coupe, mêlés aux autres cellules, sans former d'amas. Un grand nombre sont arrondis. Ils ont un noyau foncé prenant fortement les matières colorantes; leur protoplasma se colore en jaune cuivre par l'éosine; leur volume est peu considérable; ils ont de 4 à $5\ \mu$ de diamètre. D'autres globules rouges nucléés sont irréguliers, bourgeonnants et ont de $5\ \mu$ à $10\ \mu$. Enfin on trouve quelquefois des éléments dont le protoplasma contient de l'hémoglobine et qui sont très volumineux, l'un atteignait $13\ \mu$ 5.

EXPÉRIENCE III

Tuberculose locale éloignée de l'os.

Abcès froid de la cuisse, tumeur blanche du genou. — Prolifération et congestion de la moelle osseuse du même côté et du côté opposé.

Lapin pesant 2,800 grammes; on injecte dans l'articulation du genou droit un quart de centimètre cube de voile d'une culture de tuberculose humaine dilué dans du bouillon.

L'animal présente vers le 14^e jour une tuméfaction très marquée du genou droit remontant un peu le long de la cuisse.

Il a sacrifié 17 jours après l'inoculation.

On trouve à l'autopsie une tumeur blanche énorme du genou droit

avec abcès froid secondaire dans la cuisse et la jambe. Les organes sont normaux.

La moelle des os est rouge, laquée, molle, diffluente du côté opposé.

Examen histologique de la moelle osseuse du côté opposé. — Il existe une prolifération très marquée des cellules de la moelle; toute la coupe n'est presque constituée que par une nappe de cellules; la disposition trabéculaire est difficile à reconnaître; les aréoles graisseuses sont très diminuées, encore visibles par places, elles ont disparu en d'autres endroits, étouffées par la multiplication des cellules de la moelle. Il existe de plus une congestion assez marquée de la moelle osseuse, les globules rouges sont infiltrés dans les travées ou forment par places des lacs sanguins peu étendus d'ailleurs. Même à un faible grossissement on distingue déjà un grand nombre de beaux myéloplaxes. Un certain nombre d'entre eux présentent des leucocytes inclus, ce qui est un indice de l'activité de la moelle osseuse.

Ce sont les leucocytes mononucléaires qui sont les plus nombreux. La plupart présentent un noyau rond ou ovalaire avec ses caractères habituels; quelques-uns cependant ont un noyau en fer à cheval; mais cette deuxième forme est beaucoup plus rare.

Les leucocytes polynucléaires sont moins nombreux, quoique plus abondants qu'à l'état normal. Les lymphocytes sont beaucoup plus rares.

Les myéloplaxes sont nombreux; ils se présentent sous des aspects variés, ils ont des noyaux contournés, bourgeonnants; quelques-uns présentent des figures d'inclusions cellulaires; ce sont des leucocytes mononucléaires qui se trouvent compris dans le protoplasma de la cellule,

Les globules rouges nucléés sont beaucoup moins nombreux que les éléments précédents.

Quant aux cellules du tissu conjonctif elles présentent leur aspect normal.

La moelle des os du même côté que la lésion présente un aspect tout à fait identique et des modifications histologiques analogues.

EXPÉRIENCE IV

Granulations tuberculeuses du poumon.

Granulations tuberculeuses du poumon à la suite d'inoculation intraveineuse de tuberculose humaine. — Pas de tuberculose de la moelle.
— Prolifération des cellules de la moelle.

Lapin pesant 2,500 grammes. Inoculation dans les veines 1 centi-

mètre cube de culture de tuberculose humaine, bien désagrégée dans du bouillon.

Sacrifié au bout de 15 jours.

On trouve des granulations tuberculeuses dans les poumons; rien dans les autres organes.

La moelle osseuse est rouge et molle.

Examen histologique de la moelle des os. — A un faible grossissement on constate une prolifération très considérable des cellules médullaires; ces cellules ont envahi toute la coupe, forment une nappe presque continue, en sorte que les aréoles graisseuses ont presque complètement disparu. On aperçoit de plus un grand nombre de myéloplaxes disséminés sur toute la préparation. Les artères ont des tuniques assez épaisses, mais on ne trouve pas autour d'elles de manchons scléreux.

Dans ce cas la prolifération a porté surtout sur les leucocytes mononucléaires comme dans les autres expériences. Ceux-ci sont remarquables par les différences de volume qu'ils présentent. Un certain nombre ont un noyau arrondi ovalaire à fin réseau chromatique avec points nodaux, mais d'autres ont également des noyaux en fer à cheval ou en boudin. La proportion de ces derniers est plus grande que dans les autres expériences. Le protoplasma des leucocytes mononucléaires se colore en rose uniforme par l'éosine; cependant un certain nombre d'entre eux contiennent des grains éosinophiles.

Les leucocytes polynucléaires sont relativement nombreux; ils contiennent en général deux noyaux, très rarement 3.

Les lymphocytes sont assez nombreux.

Les globules rouges nucléés sont très proliférés.

Il existe un grand nombre de myéloplaxes. Leur volume est considérable et un certain nombre d'entre eux présentent des leucocytes inclus dans leur protoplasma. Ces myéloplaxes ont des aspects multiples; leur forme est variable; tantôt ils sont ovalaires, ou allongés, ou arrondis; les noyaux sont en général contournés, bosselés, bourgeonnants.

Les cellules plates du tissu conjonctif sont augmentées de volume. Leur noyau est vésiculeux, allongé, beaucoup plus gros que normalement; le protoplasma est beaucoup plus net, gonflé.

EXPÉRIENCE V

Action de la tuberculine.

Injection de tuberculine sous la peau. — Prolifération des cellules de la moelle. — Légère sclérose périartérielle.

Lapin pesant 2,500 grammes. Inoculation sous la peau de 3^{co} de tuberculine brute.

L'animal est sacrifié au bout de 5 jours.

Les organes sont sains.

La moelle osseuse est rouge, légèrement laquée.

Examen histologique de la moelle osseuse. — Les travées cellulaires sont augmentées de volume étant farcies de cellules. Les aréoles graisseuses sont encore nettement conservées quoique diminuées de volume. Les sinus sont limités par des fibrilles manifestement épaissies, par contre, les fibrilles des travées ont conservé leur épaisseur normale. Quelques artères ont des parois très épaissies. On voit les tuniques entourées d'une gangue fibrillaire formée de fines fibrilles anastomosées en tous sens, mais gardant d'une façon générale une direction circulaire. Il n'y a pas de congestion marquée.

Les leucocytes mononucléaires sont de beaucoup les plus abondants. Certains présentent un noyau arrondi, très coloré, à contour net. Ces noyaux ont de $3\ \mu$ 5 à $5\ \mu$ avec un protoplasma rosé atteignant $6\ \mu$ 5. D'autres leucocytes mononucléaires ont un noyau très volumineux, comme vésiculeux, dont la substance beaucoup moins colorée présente des points nucléolaires. On trouve quelques cellules bizarrement contournées contenant des noyaux nucléaires volumineux, qui partent d'un centre; ces noyaux sont fortement colorés, le protoplasma prend une teinte rose par l'éosine; ces formes ne sont pas très nombreuses, les contours des cellules sont arrondis; le noyau a $5\ \mu$ et le protoplasma a $7\ \mu$. On trouve de très rares éléments en fer à cheval, situés surtout à la périphérie de la coupe. Enfin on rencontre des cellules volumineuses qui semblent être l'intermédiaire entre les leucocytes et les myéloplaxes. Leur noyau est vésiculeux, présente des contours nets ayant l'aspect ordinaire des noyaux des leucocytes mononucléaires mais plus volumineux. Une de ces cellules, située à côté d'une cellule mononucléaire, donne tout à fait l'idée d'un leucocyte hypertrophié; elles atteignent $18\ \mu$. Enfin on trouve quelques figures de karyocinèse.

Les lymphocytes sont également augmentés de nombre et quelquefois

de volume, mais cependant dans des proportions moindres que les éléments précédents; quelques-uns ont un protoplasma facile à distinguer le noyau ayant $3\mu.5$ et le protoplasma atteignant jusqu'à $7\mu.$

Les leucocytes polynucléaires sont par contre beaucoup moins nombreux. Ils contiennent de 2 à 3 petits noyaux arrondis ou un peu allongés avec un protoplasma rose. Dans certains d'entre eux on trouve un noyau qui semble fragmenté en 4 ou 5 morceaux; ils ont de 6μ à $7\mu.$

Les myéloplaxes sont également augmentés de nombre. Certains ont un noyau en couronne, contourné avec protoplasma rosé, ils ont 30μ sur 22μ avec un noyau de $19\mu.$ D'autres ont le même aspect mais sont plus petits, leur contour est irrégulier; un certain nombre d'entre eux présentent des figures de leucocytes inclus. Par places, on trouve des masses de protoplasma considérables dont le noyau a complètement disparu. D'autres myéloplaxes semblent constitués uniquement par un noyau dont on ne distingue pas le protoplasma, ces noyaux ont environ $16\mu.5$; on trouve par places des éléments avec une sorte de vacuole circulaire autour du noyau; on constate également des myéloplaxes à noyau effrité, en voie de dégénérescence. Par contre, d'autres ont un protoplasma très coloré en rouge foncé et un noyau prenant fortement la couleur.

Les cellules du tissu conjonctif sont gonflées, appliquées sur les travées, très allongées, quelquefois à contour irrégulier.

Les globules rouges nucléés sont proliférés; leur nombre est assez considérable. Ils sont épars, mêlés aux autres éléments. Leur aspect et leur volume ne présentent rien de spécial. Les uns sont arrondis, d'autres irréguliers ou bourgeonnants.

Granulations. — Les granulations éosinophiles sont rares et volumineuses, les neutrophiles volumineuses sont abondantes; les basiphiles sont tout à fait exceptionnelles. Toutes ces granulations se trouvent dans les leucocytes mononucléaires.

EXPÉRIENCE VI

Action de la tuberculine,

Injection de tuberculine sous la peau. — Prolifération des cellules de la moelle. — Sclérose périartérielle marquée.

Lapin 2,020 grammes. Inoculation sous la peau du flanc de 4^{cc} de tuberculine brute.

L'animal est sacrifié au bout de 5 jours.

Les organes sont sains.

La moelle des os est très rouge, laquée, assez consistante.

Examen histologique de la moelle des os. — Multiplication très marquée des cellules de la moelle. Les travées cellulaires sont très augmentées de volume et par places même la multiplication cellulaire est si intense que toute trace de disposition trabéculaire a disparu. Par suite, les aréoles graisseuses ont beaucoup diminué. On trouve des sinus veineux contenant du sang. Les fibrilles qui limitent les travées ne sont pas épaissies, mais par contre, il existe autour des artères une gangue conjonctive assez épaisse.

Les leucocytes mononucléaires sont les plus nombreux. Ils présentent leurs caractères histologiques habituels. On trouve quelques figures karyocinétiques; il existe quelques cellules présentant un noyau en boudin; d'autres leucocytes ont un noyau dans lequel on voit quelques points très brillants. Ces leucocytes mesurent en général 13 μ et le noyau de 3 μ à 8 μ . Le protoplasma forme le plus souvent une couche mince à contours assez irréguliers.

Les lymphocytes sont nombreux, ils sont répandus sur toute la coupe mêlés aux autres cellules.

Les leucocytes polynucléaires sont très peu nombreux; ils sont ronds, contiennent de 2 à 3 noyaux.

Les myéloplaxes ont des aspects très variés. Les uns sont irréguliers, ont un contour comme déchiqueté, le noyau est mal coloré comme diffus. D'autres sont arrondis, ont un contour net avec un noyau en couronne. Certains ne sont plus représentés que par une masse rose mal colorée, dans laquelle on ne trouve pas de noyau. Il existe des myéloplaxes de forme polyédrique dont le noyau contourné contient un réseau mal coloré. D'autres fois, on trouve une masse nucléaire se colorant en masse en violet foncé, le tout entouré d'une mince couche de protoplasma rose: ces éléments mesurent 16 μ . Parfois le protoplasma rose présente des contours comme rameux avec un noyau très foncé un peu festonné. Enfin il existe des myéloplaxes énormes mesurant 55 μ avec un noyau de 25 μ disposé en couronne; d'autres éléments ont un protoplasma qui présente une vacuole circulaire, sorte de fente autour du noyau.

Les cellules du tissu conjonctif sont appliquées sur les travées médullaires.

Les globules rouges nucléés sont en nombre assez grand.

Les granulations siégeant dans les leucocytes mononucléaires appartiennent surtout à la variété neutrophile; il existe un petit nombre de leucocytes contenant des granulations éosinophiles. Dans quelques-uns on trouve des granulations basiphiles; mais il faut se demander, si dans ce cas il ne s'agit pas de granulations amphiphiles prenant à la fois les couleurs acides et basiques d'aniline.

EXPÉRIENCE VII

Action de la tuberculine à petites doses répétées.

Prolifération cellulaire marquée, sclérose fibrillaire et périartérielle.

Lapin pesant 2,100 grammes. On injecte sous la peau un demi-centimètre cube de tuberculine brute, deux jours après $3/4^{\text{e}}$, et la même dose 6 jours après le début de l'expérience ; 4 jours plus tard on inocule de nouveau $1/2^{\text{e}}$ sous la peau du flanc et 3 jours après une nouvelle dose d'un demi-centimètre cube. En somme cet animal a reçu 3^{e} de tuberculine sous la peau en 13 jours ; il est sacrifié 5 jours après la dernière injection de tuberculine.

A l'autopsie, les organes sont normaux.

La moelle osseuse est rouge, sa consistance est fermée.

Examen microscopique. — On constate à un faible grossissement une prolifération cellulaire considérable. Les aréoles graisseuses sont très diminuées par suite de l'élargissement des travées cellulaires. Ce qui frappe tout d'abord, c'est l'épaississement des artères. Autour du vaisseau dont les tuniques sont reconnaissables à leur coloration différente et à leur aspect homogène, se trouve un épais manchon formé de fibrilles épaisses, sinueuses, au milieu desquelles se trouvent quelques rares éléments cellulaires. Ces fibres condensées autour de l'artère se continuent à la périphérie avec les fibrilles qui limitent les travées. Celles-ci sont également très épaissies, ce qui donne à la coupe un aspect spécial.

Avec un grossissement plus fort on constate un grand nombre de cellules graisseuses dont le protoplasma manifestement tuméfié forme des espèces de croissants à la face interne des travées, croissants beaucoup plus nets et plus volumineux que normalement. Nous n'avons trouvé pareille tuméfaction des cellules graisseuses que dans des moelles osseuses provenant de cas d'infection charbonneuse. On constate de plus avec un fort grossissement qu'il n'y a pas seulement épaississement des fibrilles, mais qu'à l'intérieur des travées il existe également de fines fibrilles secondaires, très grêles, qui cloisonnent l'espace trabéculaire ; les cellules sont contenues dans les mailles de ce fin réseau.

Les leucocytes mononucléaires sont les plus nombreux. Ils présentent un gros noyau à fin réseau chromatique ; la quantité de protoplasma est variable ; la forme des cellules est aussi différente. On trouve un cer-

tain nombre de figures karyocinétiques, mais il est difficile de dire si c'est aux dépens des cellules fixes du tissu conjonctif ou des leucocytes mononucléaires qu'elles se sont formées.

Les leucocytes polynucléaires sont beaucoup moins nombreux que les cellules précédentes.

Les lymphocytes, reconnaissables à leur noyau très coloré, rond avec une très mince couche de protoplasma ne sont pas très abondants : tantôt ils sont mêlés aux éléments précédents, tantôt ils constituent de petits amas.

Les myéloplaxes sont assez nombreux, ils ont un noyau contourné, mais pas très volumineux, relativement aux myéloplaxes observés dans les autres cas. Un certain nombre d'entre eux présentent des figures d'inclusions cellulaires. Quelques myéloplaxes sont très petits ; le protoplasma est très mince et le noyau constitue presque toute la cellule. D'autres ont une sorte d'espace clair, de fente peu marquée autour du noyau. Enfin en certains points, il existe de vrais amas de myéloplaxes.

Les cellules du tissu conjonctif sont très nombreuses et volumineuses et présentent un noyau appliqué sur les travées fibrillaires.

Les globules rouges nucléés sont très nombreux. Les uns sont arrondis, d'autres plus grands présentent des bourgeons latéraux. Enfin on trouve un certain nombre de leucocytes dont le protoplasma semble infiltré de grains d'hémoglobine.

On trouve des granulations dans les leucocytes mononucléaires. Celles-ci appartiennent à la variété neutrophile. Il existe quelques rares éosinophiles. Quant aux granulations basiphiles, elles sont tout à fait rares et on peut se demander si elles ne sont pas en réalité amphiphiles.

EXPÉRIENCE VIII

Action de la tuberculine à petites doses répétées.

Prolifération cellulaire intense, épaississement des artères.

Lapin pesant 2,100 grammes. On lui injecte sous la peau du flanc 1/2^{cc} de tuberculine brute, le 17 juin ; le 19 on inocule 3/4^{cc} de tuberculine sous la peau, puis la même dose le 23 juin ; le 27 juin 1/2^{cc}, le 1^{er} juillet 4 gouttes, le 3 juillet 5 gouttes, le 10 juillet 7 gouttes. L'animal est sacrifié le 26 juillet ; il ne pèse plus que 1,950 grammes. En résumé ce lapin a reçu sous la peau un peu plus de 3^{cc} 1/4 de tuberculine en l'espace d'un mois.

On ne trouve pas de lésion dans les organes.

La moelle des os est rouge, laquée et diffuente.

Examen histologique de la moelle des os. — La moelle osseuse présente une prolifération cellulaire très marquée sur toute l'étendue de la coupe. Par suite de l'augmentation de volume des travées cellulaires, les aréoles graisseuses sont très diminuées. Les fibrilles sont légèrement épaissies. Les tuniques des artères sont plus épaisses que normalement par suite de l'addition d'une gangue conjonctive qui entoure l'artère; cette gangue se distingue de la coloration de l'artère même par sa couleur plus claire; cette gangue est très dense. Cette couche conjonctive se continue d'autre part avec le tissu fibrillaire de la moelle.

Les leucocytes mononucléaires sont augmentés de nombre; cette prolifération est beaucoup plus marquée que pour les autres éléments cellulaires de la moelle osseuse. Ils présentent leurs caractères histologiques ordinaires. Quelques-uns ont un noyau réniforme.

Les leucocytes polynucléaires existent. Ils sont beaucoup moins nombreux que les précédents, plus nombreux cependant que dans l'expérience précédente.

Les lymphocytes sont augmentés de nombre.

Les myélopaxes sont nombreux. Leur volume n'est pas très considérable. Ils présentent des noyaux en boudin. Cependant un certain nombre d'entre eux contiennent un noyau qui se colore mal.

Les globules rouges nucléés sont très nombreux, les uns arrondis, d'autres présentent des bourgeons latéraux.

Les globules rouges sont en assez grand nombre; ils sont mêlés aux autres cellules.

Les granulations appartiennent à la variété éosinophile, il y a quelques rares granulations neutrophiles. Les basiphiles sont tout à fait exceptionnelles; encore peut-on se demander si on n'a pas affaire à des granulations amphiphiles.

On trouve dans la coupe quelques rares figures karyocinétiques.

Inoculation directe de cultures de tuberculose dans la moelle des os.

Les inoculations ont été faites dans le tibia, parce que la face interne de cet os très superficiel est facile à découvrir. L'animal étant solidement fixé, on incise la peau de la face interne de la jambe du lapin vers sa partie moyenne; après avoir écarté les tendons des muscles on tombe sur le périoste que l'on détache de l'os; puis à l'aide d'un instrument spécial, on fait un trou dans la diaphyse.

Cet instrument est constitué par un foret monté sur un tour à vis, analogue à celui dont se servaient les dentistes. L'extrémité de ce foret présente une disposition spéciale qui permet de faire un trou très petit dans la diaphyse de l'os et de ne pas léser la moelle sous-jacente. L'extrémité de l'instrument n'est pas pointue, mais a la forme d'un angle obtus. Seule la partie qui répond au sommet de l'angle est aiguïlée, les autres portions, c'est-à-dire les côtés de l'angle sont mousses ; en un mot on a un instrument terminé par un angle obtus très acéré au sommet de cet angle, mousse au contraire sur les côtés de cet angle. Il résulte de cette disposition que c'est la pointe seule qui fait cheminer l'instrument ; sitôt que cette pointe a dépassé la diaphyse et a pénétré dans le canal médullaire, l'instrument s'arrête, la partie acérée étant encastrée dans le tout petit trou ainsi formé, et les portions latérales mousses étant incapables de perforer l'os. On retire alors l'instrument ; on profite du tout petit trou ainsi formé pour y introduire l'aiguille d'une seringue de Pravaz et injecter sa culture dans l'os. On a eu soin de faire un trou ayant une direction oblique dans l'os de façon à introduire la canule aussi obliquement que possible dans le canal médullaire ; cette précaution a un double avantage : d'une part elle permet de léser la moelle le moins possible, d'autre part elle permet d'introduire la culture le plus loin possible en sorte que celle-ci n'a pas de tendance à ressortir par le trou d'introduction. Cette dernière condition est assurée d'ailleurs par la petitesse du trou qui permet à peine l'introduction de la canule. L'injection faite, et elle doit être poussée très lentement pour éviter de traumatiser le tissu médullaire, on retire délicatement l'aiguille. Quelquefois la plaie osseuse saigne très légèrement ; en tous cas on applique sur le pertuis un petit tampon d'ouate antiseptique pour empêcher le reflux. On suture d'abord les muscles par deux ou trois points, puis la peau. On voit que c'est là une opération assez simple et facile à conduire aseptiquement.

Quant aux cultures de tuberculose, elles doivent être désagrégées avec soin pour éviter la présence de grumeaux qui obstruent la canule et empêchent l'injection s'il reste quelques

fragments volumineux. C'est là une opération délicate, pour laquelle il faut prendre beaucoup de soins pour éviter la contamination de la culture.

EXPÉRIENCE IX

Inoculation de cultures de tuberculose humaine dans le tibia. Animal sacrifié au bout de vingt-quatre heures.

Leucocytose polynucléaire. — Englobement de quelques bacilles.

Lapin pesant 2,000 grammes. On injecte dans le tibia droit dix gouttes de culture de tuberculose humaine. L'animal est sacrifié le lendemain à la même heure. On retrouve le trou de l'os par lequel l'aiguille de la seringue a pénétré.

La moelle osseuse est rouge de deux côtés.

Rien dans les autres organes.

Examen histologique de la moelle des os. — On constate au niveau du point de piqure une portion de la moelle dont l'aspect est très différent de celui des régions avoisinantes. A un fort grossissement on voit que cette partie du tissu médullaire est uniquement occupée par des leucocytes polynucléaires contenant de deux à quatre petits noyaux souvent disposés en feuille de trèfle. Les bacilles se trouvent en grande partie libres dans le foyer, d'autres bacilles sont inclus dans des leucocytes polynucléaires. En faisant varier la vis, on distingue facilement les bacilles qui sont seulement placés à la surface de la cellule de ceux qui y sont vraiment inclus. Quelques rares bacilles ont dépassé les limites du foyer qui est assez bien délimité, entraînés par des leucocytes.

Les parties voisines de la moelle ont proliféré. Cette multiplication porte surtout sur les leucocytes mono et polynucléaires. Toutes les autres variétés de cellules de la moelle sont d'ailleurs plus abondantes que normalement.

La moelle osseuse du côté opposé présente une prolifération considérable de ces cellules. Les aréoles graisseuses sont diminuées. Il n'y a pas de sclérose. La prolifération porte surtout sur les lymphocytes; les leucocytes mononucléaires sont moins abondants que les autres variétés. Il y a de plus de beaux myéloplaxes. Les cellules du tissu conjonctif sont assez nombreuses et volumineuses.

EXPÉRIENCE X

Inoculation de cultures de tuberculose humaine dans le tibia. Animal sacrifié au bout de quarante-huit heures.

Leucocytose polynucléaire avec mélange de mononucléaires.

Lapin pesant 2,770 grammes. On injecte quinze gouttes de culture de tuberculose humaine dans le tibia droit. L'animal est sacrifié au bout de quarante-huit heures.

La moelle osseuse est un peu blanchâtre.

Rien dans les organes.

Examen histologique de la moelle osseuse. — Il existe de la prolifération des cellules de la moelle. En même temps on constate la présence d'un foyer analogue à celui de l'expérience précédente avec cette différence qu'un certain nombre de leucocytes polynucléaires sont dégénérés et qu'un grand nombre de leucocytes mononucléaires envahissent le foyer. On reconnaît ces derniers à leur noyau ovalaire caractéristique. Les bacilles sont en partie libres, en partie contenus dans des leucocytes polynucléaires dégénérés et en partie dans des leucocytes mononucléaires.

EXPÉRIENCE XI

Inoculation de cultures de tuberculose humaine dans le tibia. Animal sacrifié au bout de trois jours.

Leucocytose polynucléaire. — Mélange de mononucléaires.

Ces derniers sont plus nombreux que dans l'expérience X.

Lapin pesant 2,950 grammes. On injecte quinze gouttes de culture de tuberculose dans le tibia droit. L'animal est sacrifié au bout de trois jours.

La moelle osseuse est blanche.

Rien dans les organes.

Examen histologique. — Foyer ayant même aspect que dans le cas précédent, mais l'envahissement de celui-ci par les leucocytes mononucléaires est beaucoup plus marqué, en même temps que la dégénéres-

cence des polynucléaires est plus avancée. On trouve également des bacilles libres, d'autres sont situés dans des polynucléaires dégénérés; d'autres enfin sont déjà inclus dans des leucocytes mononucléaires. La moelle osseuse présente d'ailleurs une prolifération peu intense.

EXPÉRIENCE XII

Inoculation directe de cultures de tuberculose humaine dans la moelle osseuse. — Animal sacrifié après cinq jours.

Bacilles contenus dans les leucocytes mononucléaires et les cellules du tissu conjonctif. — Cellules géantes en voie de formation.

Lapin pesant 2,200 grammes. On injecte cinq gouttes de culture de tuberculose bien désagrégée dans la moelle osseuse du tibia droit.

L'animal est sacrifié cinq jours après l'opération.

Les organes sont normaux.

La moelle osseuse du côté inoculé présente quelques points blancs sur un fond très rouge.

La moelle du côté opposé est très rouge et diffuente.

Examen histologique. — Moelle du côté inoculé. — Il existe une prolifération très intense des cellules de la moelle. Mais en un point il existe une sorte de nodule constitué par des cellules plus serrées et plus abondantes. A la périphérie de ce nodule, les fibrilles sont irrégulièrement anastomosées, plus épaisses et plus nettes que normalement. Autour des artères il existe un grand nombre de fibrilles très épaisses et très condensées contenant de rares cellules. Les aréoles graisseuses relativement conservées à la périphérie du foyer ont complètement disparu au centre de celui-ci.

A un fort grossissement on trouve dans le foyer des lymphocytes en grand nombre, grands et petits, des leucocytes mononucléaires en grande majorité et par contre de très rares leucocytes polynucléaires. Enfin on constate des cellules plates du tissu conjonctif avec leur noyau allongé, appliquées sur les travées condensées et plus serrées que normalement. Le photoplasma d'un grand nombre de cellules présente des modifications importantes : leur contour est moins net que normalement et elles forment une masse mal délimitée située entre les fibrilles; ce sont des leucocytes mononucléaires et des cellules du tissu conjonctif gonflées; ces cellules donnent à la préparation un aspect spécial. Quelques leucocytes mononucléaires ou lymphocytes ont des noyaux qui se

colorent mal et prennent une couleur rouge brillante au lieu de la teinte violette normale. Un certain nombre d'éléments mononucléaires contiennent de grosses granulations éosinophiles. Enfin on trouve quelques rares leucocytes en voie de division indirecte.

A la périphérie du foyer et dans le reste de la coupe, on voit que les cellules ont augmenté de nombre ; mais les fibrilles forment surtout un treillis très serré au milieu duquel les cellules sont comme semées. Il existe de nombreux myéloplaxes ; la couche corticale avec sa trame fibrillaire épaisse et serrée semble plus étendue que normalement. Le pourtour des artères est épaissi formant un anneau périartériel coloré en rose foncé. On constate même par places un certain degré d'épaississement de l'endartère. Avec l'objectif à immersion on voit à ce niveau un tissu constitué par de nombreuses fibres anastomosées au milieu desquelles sont plongés des leucocytes mononucléaires les plus abondants, des lymphocytes grands et petits, des cellules du tissu conjonctif à noyau gonflé. Il existe de nombreux myéloplaxes dont quelques-uns présentent des figures d'inclusions cellulaires ; certains myéloplaxes par contre ne contiennent pas de noyau et sont simplement représentés par des masses de protoplasma ; la plupart sont arrondis et contiennent de beaux noyaux en couronne. La couche corticale est formée par une trame conjonctive au milieu de laquelle se trouvent des cellules relativement rares. Ces cellules appartiennent à la variété des leucocytes mononucléaires à noyau ovalaire ou en fer à cheval ; cependant à ce niveau on trouve quelques rares leucocytes polynucléaires. On trouve également des globules rouges nucléés, la plupart ronds, rarement bourgeonnants. On constate à la périphérie de nombreux myéloplaxes ; un grand nombre de myéloplaxes présentent des leucocytes inclus ; quelques-uns d'entre eux ont un cercle vacuolaire, sorte de fente entourant le noyau et le séparant du protoplasma ambiant.

Enfin un certain nombre de noyaux de leucocytes mononucléaires ou de cellules du tissu conjonctif ont un réseau chromatique condensé en petits points foncés, indice sans doute de l'activité cellulaire. On trouve des figures karyocinétiques assez nombreuses.

Préparations colorées par le Ziehl avec coloration des cellules par l'hématéine et l'orange. On trouve de nombreux bacilles dans le foyer que nous avons décrit plus haut. Tous ces bacilles sont contenus dans des cellules ; il est facile de se rendre compte de la situation intracellulaire des bacilles à l'aide de la vis micrométrique. En effet un certain nombre de bacilles ne sont pas situés dans un plan parallèle à celui de la coupe ; en faisant varier la vis on voit dans ces cas apparaître d'abord une extrémité du bâtonnet, puis le reste du bacille. Il faut déterminer les variétés de cellules qui contiennent les bacilles de Koch. On peut les reconnaître encore d'après les caractères des noyaux. Ce sont

des leucocytes mononucléaires en première ligne ; on les reconnaît à leur noyau ovalaire limité par une mince membrane nucléaire, contenant un fin réseau chromatique avec des points nodaux plus foncés. Ce sont aussi des cellules fixes du tissu conjonctif dont le noyau allongé en forme de bâtonnet a gardé la forme qu'il a quand les cellules sont appliquées sur les travées fibrillaires. Quelques-unes de ces cellules du tissu conjonctif contiennent des bacilles ; mais elles en contiennent beaucoup moins que les leucocytes mononucléaires, car il faut chercher assez longtemps dans les préparations pour en trouver quelques-unes contenant des bacilles ; tandis qu'au contraire les leucocytes bacillifères sont très abondants. Le nombre des bacilles contenus dans les cellules est variable ; tantôt il n'y a qu'un seul bacille dans une cellule, tantôt au contraire on en trouve plusieurs, deux ou trois le plus souvent ; rarement il en existe jusqu'à sept ou huit. En même temps qu'elles ont englobé les bacilles, les cellules ont subi des modifications ; d'autre part les bacilles n'ont pas non plus leur aspect normal.

Les bacilles se colorent bien d'une façon générale par le réactif de Ziehl, cependant certains corps bacillaires présentent de petits espaces clairs régulièrement disposés qui leur donnent l'aspect de fausses chainettes. D'autres bacilles sont comme fragmentés en petits morceaux ; par places on trouve de petits fragments qui présentent les réactions colorantes des bacilles. Enfin on constate également de petits grains colorés comme les bacilles de Koch.

D'autre part le protoplasma des cellules qui contiennent des bacilles se gonfle, par suite l'élément augmente de volume. Les contours de la cellule deviennent anguleux ; elle présente des sortes de prolongements comme fibrillaires ; cependant le noyau garde encore ses réactions colorantes. Dans d'autres cellules au contraire, le noyau a perdu ses réactions colorantes et est seulement représentée par une partie un peu plus foncée de la masse protoplasmique ; dans ces masses se trouvent des bacilles. En un point se trouve une masse beaucoup plus volumineuse ; celle-ci est analogue aux cellules géantes tuberculeuses ; d'un côté on y constate quatre noyaux périphériques, tandis qu'à son autre extrémité on voit une partie plus foncée qui représente la trace des noyaux qui s'y trouvaient. A la périphérie de cet amas existent des prolongements très délicats formés par de la substance dégénérée, analogues à ceux des cellules épithélioïdes. Cette cellule géante en voie de formation contient sept bacilles, plus des fragments de bacilles et de petits grains colorés par le Ziehl. On trouve également en d'autres points des amas de protoplasma confluent où les noyaux des cellules sont encore faciles à déceler, ils contiennent des bacilles.

Moelle du côté opposé. — Dans la moelle du côté opposé à l'inoculation, on constate une multiplication cellulaire considérable ; les

aréoles ont en grande partie disparu, surtout à la périphérie de la coupe. Au centre, au voisinage du sinus, les aréoles graisseuses sont en grande partie conservées quoique diminuées de volume. Ce qui donne à la préparation un aspect assez particulier, c'est que les noyaux cellulaires ont une disposition radiée assez nette. Enfin on trouve de grosses artères dont la périartère est certainement épaissie. Les fibrilles du tissu conjonctif sont également plus épaisses que normalement. A l'immersion on constate que les fibrilles conjonctives sont épaissies près du sinus ; en même temps elles sont augmentées de nombre, des cloisons secondaires très fines venant séparer des amas de cellules. Ces cellules appartiennent presque uniquement à la variété des leucocytes mononucléaires ; ces leucocytes sont de volumes différents, mais ils ont leur aspect ordinaire. Les lymphocytes viennent immédiatement après comme nombre, les uns sont gros, d'autres petits ; les globules rouges à noyaux avec ou sans bourgeons latéraux sont plus rares. Les leucocytes polynucléaires sont très rares. Enfin il existe des cellules du tissu conjonctif appliquées sur les travées fibrillaires.

Vers la périphérie de la coupe, l'épaississement des fibrilles est encore plus marqué. Chaque cellule semble contenue dans une logette fibrillaire. On y voit des leucocytes mononucléaires à noyau très coloré. Les globules rouges nucléés sont plus nombreux qu'au centre de la coupe ; il existe une congestion assez marquée. On trouve des leucocytes mononucléaires à noyau en fer à cheval et de nombreux myéloplaxes présentant un noyau en boudin, quelques-unes ont une petite vacuole autour du noyau. Il y a des cellules graisseuses dont le protoplasma est un peu gonflé et le noyau allongé. On constate quelques rares figures karyocinétiques.

Les granulations neutrophiles sont de beaucoup les plus nombreuses, les éosinophiles sont rares ; les basiophiles ou amphiphiles relativement abondantes.

EXPÉRIENCE XIII

Inoculation directe de cultures de tuberculose humaine dans la moelle osseuse. — Animal sacrifié après dix jours.

Tuberculose de la moelle. — Sclérose marquée de la moelle osseuse.

Lapin pesant 2,350 grammes. Reçoit dix gouttes de tuberculose humaine désagrégée avec soin, dans le tibia droit.

L'animal est sacrifié dix jours après l'inoculation.

La moelle osseuse présente une tache blanche au niveau du point

d'inoculation ; elle est rouge dans le fémur et dans le tibia du côté opposé. Il n'y a pas de lésion des autres organes.

Examen histologique de la moelle. — A un faible grossissement on constate immédiatement qu'il existe un épaississement considérable des fibrilles trabéculaires et des couches périartérielles. Au milieu des fibrilles beaucoup plus épaisses que normalement on constate la présence de nombreuses cellules ; celles-ci ont en effet abondamment proliféré. Cette prolifération, comme on peut s'en rendre compte avec de forts grossissements, porte surtout sur les leucocytes mononucléaires, qui ont leurs caractères habituels. Les leucocytes polynucléaires sont très rares, et ceux qui existent on les trouve surtout à la périphérie de la coupe. Les lymphocytes et les globules rouges nucléés sont assez nombreux ; enfin on trouve également des myéloplaxes qui ont leur aspect ordinaire.

La sclérose trabéculaire est très intense ; les fibrilles sont épaissies et présentent comme chez l'homme de fines fibrilles secondaires qui vont cloisonner les travées. Sur certaines coupes la sclérose périartérielle est peu intense et la couche fibrillaire périartérielle est seulement ébauchée. Sur d'autres coupes les fibrilles épaissies et multipliées forment un épais manchon périartériel. L'endartère elle-même a une épaisseur plus grande que normalement. Dans les parties où la sclérose est la plus marquée, on trouve surtout des leucocytes mononucléaires, quelques-uns de ceux-ci ont un noyau en croissant ; les leucocytes polynucléaires sont rares ; il existe par contre des beaux myéloplaxes. Il y a quelques cellules du tissu conjonctif hypertrophiées par places. On ne constate enfin que de rares figures de division indirecte des noyaux.

Le tubercule présente sa structure classique. Au centre on trouve une cellule géante ; elle contient cinq noyaux et on y voit un certain nombre de bacilles. Autour de la cellule géante on trouve des cellules épithélioïdes. A la périphérie des cellules épithélioïdes on constate enfin une couronne de cellules lymphoïdes. Ces dernières sont des lymphocytes ou de petits leucocytes mononucléaires. En certains points les lymphocytes ont pénétré jusqu'au centre du tubercule. La frame du tubercule est très visible et lui donne un aspect réticulaire très net ; à la périphérie du tubercule cette frame se continue avec les fibrilles très épaissies de la moelle osseuse environnante.

Moelle osseuse du côté opposé. — La moelle du côté opposé à la lésion tuberculeuse présente une sclérose périvasculaire et trabéculaire manifeste. En même temps les cellules de la moelle sont multipliées. La multiplication porte ici encore surtout sur les leucocytes mononucléaires. Les autres variétés de cellules sont toutes multipliées ; cependant les leucocytes polynucléaires sont peu abondants. Les cellules graisseuses sont épaissies. Enfin par places la sclérose périartérielle est très marquée.

EXPÉRIENCE XIV

Inoculation directe de cultures de tuberculose humaine dans la moelle osseuse. — Animal sacrifié au bout de seize jours.

Tubercule de la moelle. — Sclérose marquée de ce tissu.

Lapin pesant 2,500 grammes. On injecte dix gouttes de tuberculose humaine dans le tibia droit. L'animal est sacrifié au bout de seize jours.

La moelle osseuse du côté inoculé présente des taches blanchâtres.

La moelle des os du côté opposé est rougeâtre.

On ne trouve rien dans les organes.

Examen histologique de la moelle des os. — On constate déjà à un faible grossissement qu'il y a un foyer tuberculeux dans la moelle et de plus de la prolifération cellulaire et de la sclérose portant sur les fibrilles trabéculaires et sur les artères.

La prolifération cellulaire porte surtout sur les leucocytes mononucléaires. Les lymphocytes et les globules rouges nucléés sont également plus nombreux que normalement. On constate de plus la présence de quelques myélopaxes. Au niveau des parties sclérosées on ne trouve que de rares cellules. Celles-ci appartiennent à la variété des leucocytes mononucléaires; on trouve en ces points un certain nombre de lymphocytes; les myélopaxes et les globules rouges nucléés sont rares; les cellules du tissu conjonctif sont très peu abondantes. Toutes ces cellules sont plongées au milieu des fibrilles hyperplasiées et hypertrophiées. Cette sclérose est très marquée, et comme chez l'homme, elle est caractérisée à la fois par l'épaississement des fibrilles limitant les travées et par la présence de très fines fibrilles secondaires qui cloisonnent ces dernières. Enfin à la périphérie du foyer on voit plusieurs artérioles qui présentent une gaine adventice très épaisse. Ces vaisseaux sont entourés d'un manchon fibrillaire; il existe autour des artères une vraie zone conjonctive.

Le **foyer tuberculeux** volumineux siège sur certaines coupes au centre de la préparation; sur d'autres il est reporté vers la périphérie et côtoie la limite de la coupe. Sur certaines préparations il existe vers la partie centrale de la préparation une artériole à parois épaisses qui est entourée par la production tuberculeuse. Le foyer est assez nettement délimité à sa périphérie par la moelle osseuse présentant une sclérose très marquée. Le foyer en lui-même est constitué par des cellules géantes et des cellules épithélioïdes, le tout mélangé de leucocytes.

Il existe de fort jolies cellules géantes, avec des noyaux disposés en couronne. Ces cellules géantes, tout à fait typiques, ne contiennent pas de bacilles, on y trouve cependant quelques grains qui se colorent par le Ziehl comme les bacilles. On trouve dans le foyer un tout petit point en train de subir la dégénérescence caséuse; à ce niveau on trouve des cellules à moitié détruites dont on reconnaît encore le noyau fragmenté et qui contiennent quelques bacilles. Plus loin se trouve un autre amas bacillaire contenu dans des cellules qui présentent encore l'aspect des leucocytes mononucléaires. Il existe également un certain nombre de cellules épithélioïdes. Enfin tout autour du foyer caséux, la trame fibrillaire est très épaissie. Ces fibrilles épaissies prennent par places une disposition très curieuse en forme de tourbillons. Au milieu de ces fibres on constate la présence de quelques leucocytes ou de quelques cellules du tissu conjonctif contenant un ou deux bacilles. A la périphérie du foyer la trame scléreuse de la moelle se continue avec les fibrilles réticulaires épaissies du tubercule.

La *moelle du côté opposé* à l'inoculation présente à la fois une prolifération très marquée des cellules, notamment des leucocytes mononucléaires et une sclérose trabéculaire et périvasculaire particulièrement marquée.

EXPÉRIENCE XV

Inoculation directe de cultures de tuberculose humaine dans la moelle osseuse. — Animal sacrifié au bout de vingt-deux jours.

Abcès froid de la moelle osseuse. — Tubercules métastatiques du côté opposé.

Lapin pesant 2,400 grammes. On injecte dans le tibia droit huit gouttes de cultures de tuberculose humaine. L'animal est sacrifié au bout de vingt-deux jours.

Au niveau du point d'injection on trouve un abcès froid en contact avec l'os. La moelle osseuse à ce niveau est blanche. Du côté opposé, la moelle osseuse est rouge et présente par places des taches blanches.

Les autres organes présentent également des lésions tuberculeuses. Dans les poumons on trouve quelques rares tubercules; de même dans le rein et dans la rate.

Examen histologique de la moelle osseuse. — A un faible grossissement on constate que la disposition normale de la moelle a complètement disparu. Déjà à l'œil nu on voit sur l'un des bords de la préparation une région colorée en rose uniforme plus foncé que le reste de la

coupe, sous l'influence de l'éosine et de l'hématéine ; cette région est entourée de parties beaucoup plus claires ; enfin tout à fait à la périphérie de cette région, vers le bord opposé, on voit une portion présentant une coloration intermédiaire.

La zone foncée est formée par une masse homogène où il est impossible de reconnaître une structure quelconque ; tout au plus peut-on se rendre compte qu'elle est formée d'éléments cellulaires nécrosés sur place.

Sur d'autres coupes où le processus est moins avancé, on voit des masses de cellules ayant les caractères des cellules épithélioïdes se colorant à peine par la thionine, entourées d'une couronne de leucocytes. Les aréoles sont encore conservées à ce niveau. Dans les points dégénérés, la trame est devenue beaucoup plus visible que normalement et les fibrilles épaissies se continuent à la périphérie avec les tractus fibrillaires des autres parties de la moelle.

La zone plus claire située en dehors de la masse caséuse est séparée de celle-ci par des limites brusques. A ce niveau on constate à un faible grossissement que la trame formée de fibrilles anastomosées semble se continuer avec une trame analogue que l'on distingue encore dans les parties les plus périphériques du foyer caséux. Tout près du foyer on constate un certain nombre de cellules graisseuses gonflées et des cellules du tissu conjonctif. Au milieu de ces éléments on trouve aussi des leucocytes mononucléaires dont le protoplasma a pris l'aspect épithélioïde, cependant le protoplasma de ces éléments est moins granuleux que celui des cellules épithélioïdes en général ; de plus, de nombreux leucocytes sont mêlés à tous ces éléments ; quelques-uns ont des noyaux qui se colorent bien, les noyaux d'autres globules blancs prennent moins bien les matières colorantes. A la périphérie de cette zone intermédiaire la trame fibrillaire devient très serrée et très épaisse ; puis plus loin la moelle reprend son aspect normal ou du moins elle présente une abondante prolifération cellulaire.

Cette prolifération de la périphérie du tissu médullaire porte surtout sur les leucocytes mononucléaires ; les leucocytes polynucléaires et les lymphocytes sont très rares. Il existe de nombreux myéloplaxes très volumineux présentant des figures d'inclusions cellulaires. Les globules rouges nucléés ne sont pas très nombreux. Il existe quelques cellules du tissu conjonctif dont le protoplasma gonflé se colore en rose par l'éosine. En un point il existe une masse de substance en voie de caséification contenant de nombreux noyaux ; c'est une sorte de petite cellule géante entourée de leucocytes abondants.

Les bacilles très nombreux dans la substance caséuse sont très rares dans les régions où les cellules ont l'aspect épithélioïde et manquent dans les masses fibrillaires.

Moelle du côté opposé à l'inoculation. — La prolifération cellulaire

est très marquée dans la moelle du tibia du côté opposé à l'inoculation. On constate sur la coupe la présence de nombreux myélopaxes faciles à reconnaître à un faible grossissement. De plus on trouve un grand nombre de tubercules métastatiques qui, à un faible grossissement, sont constitués par une masse centrale peu colorée entourée d'amas cellulaires très fortement teintés par les réactifs nucléaires.

Sur des coupes colorées par la thionine, on voit que ces nodules sont beaucoup moins colorés que les autres parties. Le petit foyer a un contour net et est parcouru par un réseau très grêle. En certains points on voit de petites masses de protoplasma qui sont peut-être des cellules géantes en voie de formation. On constate de plus la présence de cellules graisseuses dont la graisse a été enlevée par les réactifs, mais dont les contours sont encore nets. A un fort grossissement, les cellules qui constituent le nodule présentent l'aspect des cellules épithélioïdes. Les cellules ont un noyau allongé ou ovalaire entouré d'un protoplasma mal coloré en bleu gris; il semble très gonflé. En un point on voit plusieurs de ces cellules réunies en un amas; leurs noyaux sont situés au centre de la masse et se colorent encore bien. On voit en même temps d'autres cellules situées à la périphérie qui semblent sur le point de se réunir aux précédentes. De plus dans d'autres parties de la préparation on voit des masses de protoplasma dont le noyau est peu coloré et dans lesquelles des leucocytes sont sur le point de pénétrer. A la périphérie du petit foyer on voit des leucocytes appartenant à la variété lymphocytes; les fibrilles sont en même temps épaissies. En somme on constate au niveau de ces petits foyers la nécrose sur place de tous les anciens éléments qui s'y trouvaient et l'arrivée de nouveaux leucocytes. Il existe de plus sur une des préparations une petite cellule géante ayant une couronne de noyaux; de nouveaux leucocytes l'avoisinent et sont sur le point d'y pénétrer. Les bacilles sont peu nombreux dans ces tubercules, nous n'en avons trouvé qu'un seul dans une cellule épithélioïde sur un grand nombre de préparations examinées.

La prolifération cellulaire qui accompagne ces modifications est plus marquée à la périphérie de la préparation qu'au centre de celle-ci. Même à un faible grossissement, on y distingue un grand nombre de myélopaxes. Les leucocytes mononucléaires très nombreux forment par places de petits amas; leur noyau a l'aspect ordinaire; il est ovalaire ou réniforme. Les leucocytes polynucléaires sont moins nombreux; ils existent cependant en assez grande quantité. Les lymphocytes sont assez abondants, on en trouve de gros et de petits. Les globules rouges nucléés sont très nombreux, la plupart sont ronds et ne présentent pas de bourgeons. Les myélopaxes très nombreux sont très volumineux; ils ont un gros noyau contourné, situé au centre de la cellule; la plupart sont pénétrés par de nombreux leucocytes.

EXPÉRIENCES XVI-XVII-XVIII

Inoculation dans le tibia de tuberculose humaine.

Résultat négatif après onze jours, quinze jours et un mois.

Trois lapins auxquels on a inoculé de cinq à dix gouttes de cultures de tuberculose humaine, absolument dans les mêmes conditions que dans les expériences précédentes, n'ont aucune lésion ; tout au plus constate-t-on un peu d'épaississement des travées de la moelle. Nous avons fait un grand nombre de coupes en différentes régions du tissu médullaire pour bien nous assurer qu'il n'existait pas de foyer limité qui eût pu nous échapper.

EXPÉRIENCE XIX

Inoculation directe de cultures de tuberculose aviaire dans la moelle osseuse. — Animal sacrifié au bout de trois jours.

Transformation épithélioïde d'un grand nombre de cellules.

Lapin pesant 3,050 grammes. On injecte dans la moelle osseuse du tibia droit de ce lapin quinze gouttes de cultures de tuberculose aviaire. L'animal est sacrifié trois jours après l'opération. Il ne pèse plus que 2,070 grammes.

La moelle osseuse des deux tibias est très rouge et congestionnée.

Dans les autres organes, on trouve également des lésions. La rate est énorme, il y a de petits infarctus hémorragiques dans les poumons.

Examen histologique de la moelle osseuse. — On constate à un faible grossissement une hyperplasie considérable des cellules de la moelle. Les aréoles graisseuses persistent, mais leur volume est très diminué. Les artères sont notablement épaissies. Vers la périphérie de la coupe, on trouve des amas de cellules ayant pris l'aspect des cellules épithélioïdes et se colorant mal. A un grossissement un peu plus fort, on voit que la trame de la moelle est devenue plus apparente à ce niveau et qu'en certains points les fibrilles sont épaissies.

Avec un fort grossissement, on voit que cet amas de cellules est constitué par des globules blancs dont le protoplasma a pris l'aspect épithélioïde ; des cellules du tissu conjonctif ont subi la même transfor-

mation ; on trouve déjà en certains points des masses ayant l'apparence de la substance caséuse. Dans des coupes colorées au Ziehl, on trouve des bacilles en assez grand nombre contenus dans le protoplasma des globules blancs ou des cellules du tissu conjonctif déjà transformés en cellules épithélioïdes.

Autour des artères, dont quelques-unes sont contiguës au foyer, on trouve des fibrilles épaisses et brillantes qui forment un réseau serré englobant des cellules.

La prolifération cellulaire porte toujours d'une façon prédominante sur les leucocytes mononucléaires. Les leucocytes polynucléaires sont beaucoup moins nombreux. Les globules rouges à noyaux sont en grand nombre, mais les globules rouges adultes sont peu abondants. Les cellules du tissu conjonctif sont gonflées, hyperplasiées ; quelques-unes d'entre elles présentent des sortes de prolongements fibrillaires. Les myéloplaxes ne sont pas très nombreux. Quelques-uns de ces globules blancs contiennent des granulations éosinophiles.

Moelle osseuse du côté opposé à l'inoculation. — La moelle des os du côté opposé présente une prolifération cellulaire peu marquée. La partie centrale de la coupe a encore conservé son aspect normal. Ce n'est qu'à la périphérie qu'on observe une multiplication assez considérable des cellules de la moelle. On constate à ce niveau des myéloplaxes très volumineux dont quelques-uns sont pénétrés par des leucocytes. Les leucocytes mononucléaires sont encore les plus abondants. Il n'y a que de rares leucocytes polynucléaires ; les lymphocytes sont peu nombreux, ainsi que les globules rouges nucléés. En somme, il y a, dans ce cas, un commencement de prolifération.

EXPÉRIENCE XX

Inoculation de cultures de tuberculose aviaire dans la moelle osseuse. — L'animal est sacrifié au bout de six jours.

Lésions tuberculeuses très étendues et diffuses de la moelle osseuse.

Lapin pesant 2,620 grammes. On inocule dans le tibia droit dix gouttes de culture de tuberculose aviaire. L'animal est sacrifié six jours après cette opération, il ne pèse plus que 2,200 grammes,

La moelle des os du côté inoculé est rouge et a l'aspect lymphoïde. Macroscopiquement, l'apparence est la même du côté opposé.

La rate est volumineuse et il existe de petits infarctus dans les poumons.

Examen histologique de la moelle osseuse. — A un faible grossissement on constate dans la moelle, au niveau du point inoculé, une prolifération intense des cellules médullaires. Cette prolifération n'est pas également répartie. Elle est surtout marquée autour de régions où l'on reconnaît facilement des formations tuberculeuses au début. En un point on voit un vaste amas analogue dont on constate la nature tuberculeuse ; il forme une large bande qui occupe une grande partie de la coupe. A ce niveau les aréoles graisseuses ont disparu par places, ou sont beaucoup moins volumineuses et moins nombreuses que normalement. Les nodules tuberculeux aberrants sont formés de cellules d'aspect épithélioïde entourées de leucocytes formant une sorte de couronne.

Enfin dans les points où l'on ne constate pas de lésion tuberculeuse proprement dite, on constate une prolifération marquée des cellules de la moelle, avec présence d'un grand nombre de myéloplaxes. Les artères possèdent une tunique adventice manifestement épaissie. Quelques-unes sont entourées d'une vraie couronne leucocytaire.

Dans les portions non spécifiquement altérées, la prolifération porte surtout sur les leucocytes mononucléaires qui présentent leur noyau caractéristique ; les uns sont volumineux, les autres plus petits ; le protoplasma est tantôt abondant, tantôt au contraire peu appréciable. Dans certains il se colore bien en rose, dans d'autres il prend à peine la matière colorante. Les leucocytes polynucléaires sont bien moins nombreux, ils contiennent de 2 à 3 noyaux. Enfin il existe un grand nombre de globules rouges nucléés, la plupart sont petits et arrondis ; ceux qui présentent des bourgeons latéraux sont plus rares. Les lymphocytes sont abondants, la plupart appartiennent à la variété des grands lymphocytes. On trouve aussi des cellules du tissu conjonctif avec leur noyau allongé à caractère spécial. Il faut ajouter qu'il y a des leucocytes mononucléaires à noyau en fer à cheval et quelques cellules, quelquefois de forme bizarre, dont le noyau se colore peu. Il n'y a que de rares figures de karyocinèse. Les myéloplaxes enfin sont nombreux, irréguliers. Les uns ont un noyau muriforme et peu de protoplasma ; d'autres possèdent un noyau se colorant mal et sont pénétrés par des leucocytes. En somme on peut trouver toutes les espèces de myéloplaxes.

Au niveau de l'envahissement tuberculeux de la moelle la trame fibrillaire est plus nette que dans les parties normales ; dans les mailles de cette trame se trouvent des cellules à aspect épithélioïde dans lesquelles on reconnaît encore des leucocytes mononucléaires et des cellules du tissu conjonctif enfin on trouve aussi des masses amorphes et grenues sans structure appréciable dans lesquelles souvent des leucocytes semblent sur le point de pénétrer ou sont déjà entrés. Par places et surtout à la périphérie des masses tuberculeuses, on trouve des amas de leucocytes qui sont de petits mononucléaires ou des lym-

phocytes; il forment une couronne très nette autour d'une artère voisine. Enfin les fibrilles se condensent autour des artères pour leur constituer une tunique adventice. Par places on constate aussi des cellules géantes en voie de formation.

Les bacilles sont extrêmement nombreux dans certaines cellules, si abondants qu'ils farcissent la cellule épithélioïde et empêchent d'en voir le protoplasma; ils sont souvent situés en avant ou arrière du noyau cellulaire, ce que l'on constate en faisant varier la vis micrométrique. Ils présentent souvent une disposition radiaire dans la cellule. On les trouve surtout dans les leucocytes mononucléaires, plus rarement dans les cellules du tissu conjonctif, jamais dans les myélopaxes.

La *moelle du côté opposé* présente une prolifération marquée des cellules. Les fibrilles ont gardé leur aspect grêle. Il y a un assez grand nombre de myélopaxes.

Les leucocytes mononucléaires sont nombreux et contiennent de grosses granulations éosinophiles. On trouve quelques noyaux en fer à cheval. Il y a quelques rares figures karyocinétiques.

Les leucocytes polynucléaires sont peu nombreux. Les lymphocytes sont assez abondants et appartiennent surtout à la variété des petits lymphocytes. Les globules rouges nucléés sont nombreux et de formes variées. Les myélopaxes assez nombreux se présentent sous différentes formes. Les cellules du tissu conjonctif ont leur aspect normal.

EXPÉRIENCE XXI

Inoculation de cultures de tuberculose aviaire dans la moelle. — Animal sacrifié au bout de quatorze jours.

Toute la coupe est envahie; dégénérescence caséreuse. — Lésion du côté opposé.

Lapin gris pesant 3,120 grammes. On injecte dans le tibia droit de cet animal dix gouttes de culture de tuberculose aviaire. L'animal est sacrifié au bout de quatorze jours. A ce moment, il ne pèse plus que 2,730 grammes.

La moelle au niveau de la région inoculée est blanche et nacrée sur une étendue de deux centimètres environ; au-dessous de ce point elle présente une coloration rouge.

La moelle du tibia opposé et celle du fémur sont rouges, molles, laquées.

De plus la rate est énorme, le foie est dégénéré et l'on trouve de petits infarctus dans les poumons.

Examen histologique de la moelle. — Toute la coupe de la moelle a pris l'aspect de la moelle tuberculeuse; elle est complètement constituée par des amas de cellules épithélioïdes. Par places on trouve des portions qui ont subi la dégénérescence caséuse. Autour des vaisseaux on constate des leucocytes. Un certain nombre d'aréoles graisseuses sont conservées quoique diminuées de volume. Au milieu de ce tissu on voit par places des éléments plus gros qui sont des cellules géantes.

Avec un grossissement plus fort on constate que la trame fibrillaire de la moelle est très épaissie, les fibrilles sont beaucoup plus nettes qu'à l'état normal. Cette trame forme une sorte de reticulum où sont plongés cellules épithélioïdes, cellules géantes et leucocytes. En certains points les fibrilles forment des espèces de tourbillons constituant de la sorte de vrais nodules.

Les cellules épithélioïdes ont leur aspect ordinaire avec leur protoplasma gonflé; leurs contours anguleux présentant de petits prolongements. En d'autres régions, on trouve des cellules épithélioïdes ou des amas de détritits granuleux pénétrés par des leucocytes. En un point on voit une cellule géante dont le centre a déjà subi la dégénérescence caséuse, elle a la forme d'une bande de protoplasma avec quatre noyaux à une de ses extrémités, tandis que deux leucocytes pénètrent dans son épaisseur du côté opposé. On voit un grand nombre de lymphocytes et de petits leucocytes mononucléaires pénétrer dans les lésions tuberculeuses et notamment dans les amas de cellules dégénérées, on les y voit perdre une partie de leur substance chromatique à mesure qu'ils avancent au milieu du tissu altéré; de la sorte on assiste à la production de cellules géantes.

Les bacilles existent en quantité énorme dans presque toutes les cellules; certaines cellules en sont bourrées à tel point que leur protoplasma est caché par eux et paraît rouge à un faible grossissement. Seuls les leucocytes qui pénètrent dans le tubercule et qui forment des amas autour des vaisseaux n'en contiennent pas.

Moelle osseuse du côté opposé. — On constate une multiplication cellulaire très marquée sur toute la coupe. Il existe un grand nombre de myéloplaxes. Les aréoles graisseuses sont très diminuées. Les artères ne sont pas épaissies. Il existe un grand nombre de leucocytes mononucléaires et de lymphocytes répandus sur toute la coupe. Par places on constate quelques leucocytes mononucléaires qui ont tendance à prendre l'aspect épithélioïde et à former des ébauches de cellules géantes. Dans ces cellules on constate la présence d'un grand nombre de bacilles. Les cellules bacillifères sont irrégulièrement répandues dans la coupe.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Prolifération des cellules de la moelle.

Tuberculose pulmonaire chronique. — Infiltration tuberculeuse des deux sommets.

Le nommé T..., âgé de 27 ans. Élève en pharmacie. Entré le 19 février 1897, salle Corvisart, n° 21, à l'hôpital de la Charité.

Tuberculose pulmonaire chronique, vulgaire avec fièvre. Symptômes de ramollissement de tout le poumon gauche, râles sous-crépitaux au sommet droit. Le foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigt. La rate est normale. Le malade meurt le 15 Mars, à 2 heures de l'après-midi après avoir présenté de violents accès de dyspnée. -

L'autopsie est pratiquée le 17 mars à 10 heures 1/2 du matin, 40 heures après la mort:

Les deux poumons présentent de l'infiltration tuberculeuse, le point de départ de cette lésion récente semble être d'anciens tubercules des deux sommets.

La moelle osseuse extraite d'après les procédés décrits au début de ce travail est rouge et molle dans certaines régions.

Examen histologique de la moelle osseuse. — Déjà à un faible grossissement, on constate une prolifération intense des cellules de la moelle osseuse. Les régions proliférées n'occupent pas toute l'étendue de la coupe. A côté des parties modifiées, on en trouve d'autres ayant l'aspect normal. La distribution des parties proliférées semble prendre assez nettement la forme lobulaire, c'est-à-dire qu'elles semblent commandées par la présence d'un sinus plus ou moins net. Dans les portions atteintes on constate une prolifération cellulaire assez marquée, sans que cependant la disposition trabéculaire n'ait disparu en aucun point. On y distingue facilement, même à un faible grossissement, la présence

d'un assez grand nombre de myéloplaxes. Au niveau des parties non proliférées la moelle présente son aspect normal. Nulle part il n'y a d'épaississement des artères ; les fibrilles ont leur minceur et leur gracilité normales. Par places on voit des amas de globules rouges qui forment de véritables laes sanguins ; la congestion est donc marquée en certains points de la moelle.

A un fort grossissement on constate des leucocytes mononucléaires assez nombreux. Ils présentent leur aspect ordinaire. Le noyau est vésiculeux et présente un réseau chromatique moins délicat que chez le lapin avec des points nodaux. Le protoplasma est de forme et de volume variables. Les leucocytes polynucléaires quoique abondants également, sont beaucoup moins nombreux que les éléments précédents.

Les lymphocytes sont assez nombreux. Ils sont de volumes très différents. On trouve par places des éléments ayant un aspect intermédiaire entre celui des leucocytes mononucléaires et les lymphocytes.

Les globules rouges à noyaux sont assez nombreux ; ils sont mélangés aux autres éléments.

Des cellules du tissu conjonctif assez nombreuses et volumineuses sont appliquées sur les travées.

Enfin on trouve des myéloplaxes très beaux et très nombreux. Leur volume est cependant beaucoup moins considérable que chez le lapin. Les noyaux de ces éléments ont le plus souvent la forme d'une couronne bosselée. D'autres fois on trouve des noyaux multiples situés dans l'intérieur de la cellule, dans la partie centrale de l'élément.

Il existe de plus un assez grand nombre d'éléments dégénérés ayant perdu leur noyau, et représentés seulement par une masse de protoplasma souvent volumineuse, dont les contours sont peu nets. On peut se demander si ces altérations cellulaires ne sont pas cadavériques et dues à ce que l'autopsie n'a pu être faite que tardivement. Un fait est remarquable, c'est que malgré l'heure tardive de l'autopsie, la plupart des cellules sont conservées et faciles à reconnaître. Tel est l'aspect des parties proliférées.

Dans les régions non proliférées on trouve la structure normale de la moelle avec ses travées grêles, où il n'existe que de très rares cellules.

OBSERVATION II

Tuberculose pulmonaire et intestinale. — Granulie secondaire du poulmon.

Malade âgé de 22 ans. Décédé le 31 mars. L'observation clinique manque.

L'autopsie a été faite 24 heures après la mort.

On trouve des cavernes tuberculeuses aux deux sommets avec des granulations dans le reste des poumons. Il y a des ulcérations tuberculeuses dans l'intestin.

La moelle des os est rouge et molle, mais pas dans toute son étendue.

Examen histologique. — On constate à l'examen histologique une prolifération assez marquée de la moelle. A un faible grossissement on constate que les travées médullaires sont par places très augmentées de volume. Elles prennent par suite la place des aréoles graisseuses très réduites. De plus il existe une congestion assez marquée. On trouve sur toute la préparation de vastes laes sanguins qui communiquent les uns avec les autres. Nulle part les fibrilles ne sont épaissies, les artères ont leur épaisseur normale. Cependant la prolifération n'est pas générale et n'occupe pas toute l'étendue de la coupe. Il existe en effet des régions où les fibrilles ont à peu près leur gracilité normale. Dans les parties proliférées on constate que ce sont les leucocytes mononucléaires qui sont les plus nombreux ; on les reconnaît à leur noyau caractéristique. Quelques-uns ont des noyaux comme gonflés ; d'autres présentent des noyaux irréguliers. On trouve aussi quelques noyaux en fer à cheval. Quelques cellules ont un protoplasma nettement arrondi et très volumineux, comme gonflé.

Les lymphocytes sont assez nombreux. Il en existe de grands et de petits ; les premiers sont plus nombreux cependant.

Les leucocytes polynucléaires sont moins abondants que les précédents cependant ils sont assez nombreux. Ils contiennent en général 2 à 3, noyaux de petit volume.

Les globules rouges nucléés sont en petit nombre, les uns sont nettement arrondis, d'autres ont une forme irrégulière. Cependant par places ces éléments forment des amas ; à ce niveau ils sont mêlés aux globules rouges, ou situés à côté d'eux. On constate de plus la présence d'un grand nombre de globules rouges, la congestion est assez marquée.

Les myéloplaxes sont peu nombreux, leur forme est en général assez régulièrement arrondie. Certains sont cependant irréguliers. La plupart ne contiennent qu'un seul noyau un peu contourné.

Les cellules du tissu conjonctif sont assez volumineuses, gonflées, appliquées sur les travées fibrillaires de la moelle.

Il n'existe que de très rares figures de karyocinèse.

Enfin on constate par places de petits amas de pigment colorés par l'éosine en jaune cuivre clair. Ces blocs de pigment sont situés les uns dans les leucocytes mononucléaires, les autres sont libres au milieu des cellules. Enfin dans les parties où il n'y a pas de prolifération la moelle a sa structure normale ; les travées ont leur gracilité et ne contiennent que très peu de cellules.

OBSERVATION III (résumée).

Sclérose.

Due à l'obligeance de notre collègue et ami Cannuet.

Tuberculose pulmonaire.

Le nommé A..., âgé de 25 ans, employé de commerce, entre le 15 février 1897, dans le service de M. le Dr Labadie-Lagrave, salle Rayer, n° 9.

Rien dans ses antécédents héréditaires.

A 21 ans, étant au régiment, il a eu une bronchite avec des crachats abondants; tous les hivers il a de nouvelles bronchites. Il n'a jamais eu d'hémoptysie.

Au moment de son entrée, caverne à gauche, induration au sommet droit. La température oscille autour de 38°,5.

Le 16 mars, il a une rougeole dans le service, caractérisée seulement par l'éruption, sans catarrhes.

Puis, à l'occasion de sa rougeole, ses lésions tuberculeuses s'étendent à toute la hauteur des deux poumons.

Mort le 24 mars.

Autopsie le 25 mars, 24 heures après la mort.

On constate une caverne au sommet du poumon gauche, avec de l'infiltration tuberculeuse des deux poumons.

La moelle des os est jaunâtre, de consistance ferme.

Examen histologique de la moelle osseuse. — Sur les coupes on constate à un faible grossissement une sclérose très marquée de la moelle osseuse sans qu'il soit possible de trouver en aucun point d'infiltration cellulaire. Les aréoles sont diminuées de volume, tandis que les travées sont au contraire élargies, mais en aucun point on ne trouve d'infiltration cellulaire. Même à un faible grossissement, on constate que les éléments cellulaires sont très clairsemés dans les travées cependant beaucoup plus larges que normalement. Les artères sont également altérées; le tissu conjonctif périartériel forme autour de ce vaisseau de larges gaines.

A un fort grossissement, on constate également que les cellules sont peu nombreuses dans les travées élargies. Toutes celles que l'on trouve appartiennent au groupe des leucocytes mononucléaires, on constate également la présence de quelques éléments dégénérés dont les noyaux

ne sont plus apparents. Quant aux travées de la moelle, elles sont limitées de chaque côté par une fibrille très épaisse; ces deux fibrilles sont très écartées l'une de l'autre. Dans l'aire de la travée on trouve de fines fibrilles anastomosées en tous sens qui forment une sorte de réticulum très délicat. La portion épaisse, conjonctive, qui entoure l'artère, est constituée par des fibrilles très serrées qui forment une sorte de gangue autour du vaisseau.

En somme, il existe dans ce cas une sclérose très marquée de la moelle osseuse, périartérielle et trabéculaire. Malgré le jeune âge du sujet, ces lésions d'induration conjonctive sont très étendues. Peut-être la longue durée de l'infection tuberculeuse joue-t-elle un rôle? Faut-il incriminer la rougeole qu'avait eue le malade, et qui était venue donner un coup de fouet à l'évolution de sa tuberculose? Il est impossible de le préciser avec les renseignements que nous possédons.

OBSERVATION IV

L'observation clinique manque.

P..., âgé de 40 ans, salle Corvisard, n° 31, à l'hôpital de la Charité, décédé le 1^{er} février 1897, à 3 heures et demie de l'après-midi; autopsie le 3 février à 10 heures.

Autopsie 42 heures après la mort.

On constate des lésions tuberculeuses des deux poumons. Aux deux sommets on trouve des cavernes déjà anciennes pleines de matière caséuse. Il existe de l'infiltration tuberculeuse des deux poumons: cette infiltration a envahi ces organes dans toute leur étendue.

Les reins sont gros et blancs.

Le foie est gros. Il présente une coloration blanche par places; en d'autres régions il est congestionné. Enfin il présente de la dégénérescence graisseuse manifeste.

La moelle osseuse présente une coloration rosée. Sa consistance est plus grande que normalement. Elle n'est pas graisseuse.

Examen histologique. — Les lésions sont absolument analogues à celles de l'observation III. On trouve également de l'élargissement des travées avec diminution du volume des aréoles. Les travées sont limitées par des fibrilles très épaisses et cloisonnées par de fines fibrilles secondaires anastomosées en tous sens en forme de réseau très délicat. Il existe de plus dans l'épaisseur des travées une substance amorphe qui se colore en rose clair. Les artères présentent de l'épaississement péri-artériel. Cette tunique adventice assez épaisse est constituée par des fibrilles tassées les unes contre les autres.

OBSERVATION V

Association de prolifération et de sclérose.

L'observation clinique manque.

Le nommé X..., âgé de 30 ans, mort le 24 février 1897.

Autopsie le 25 février, 24 heures après la mort.

Le poumon droit présente deux cavernes tuberculeuses avec de l'infiltration de toute l'étendue du poumon.

Le poumon gauche présente des lésions beaucoup plus marquées encore. On y trouve deux cavernes volumineuses avec de l'infiltration de tout le poumon.

Le foie est augmenté de volume et gras.

Les reins sont très gros et blancs, ils sont doublés de volume.

La **moelle des os** est rouge, assez compacte, de consistance assez ferme. Elle est peu grasseuse. Plongée dans la liqueur de Flemming, elle noircit à peine.

Examen histologique de la moelle osseuse. — Les travées sont très épaissies, par suite les aréoles grasseuses sont très diminuées de volume, la graisse est donc peu abondante. D'une façon générale, il existe une infiltration cellulaire considérable avec congestion vasculaire marquée, surtout vers la périphérie de la coupe. On trouve de plus sur les coupes des sinus sanguins engainant aux trois quarts l'artère, comme dans la moelle du lapin, mais l'artère présente un volume beaucoup plus considérable par rapport au sinus que chez cet animal. Dans d'autres portions de la coupe, surtout vers la périphérie on trouve un certain nombre de sinus ne contenant plus d'artère. Enfin il existe dans l'intérieur même des travées des amas de globules rouges mêlés aux autres cellules; c'est du sang infiltré d'une façon diffuse à l'intérieur des travées de la moelle. Certains des sinus où on ne trouve pas d'artère présentent une forme absolument ronde. Enfin on trouve dans les coupes de moelle des masses jaunâtres que l'on distingue déjà à un faible grossissement et qui sont constituées par du pigment.

A un fort grossissement on constate que les leucocytes mononucléaires sont de beaucoup les plus nombreux. Ils présentent un noyau vésiculeux contenant un fin réseau chromatique avec des points nodaux, le tout enveloppé par une mince membrane nucléaire. La quantité de protoplasma entourant le noyau est très variable: tantôt il forme une lame assez mince, pas tout à fait régulière, entourant un noyau volumineux; tantôt le noyau est plus petit, mais la quantité de protoplasma

est plus grande; quelquefois le noyau est plissé et présente un contour irrégulier. Quelques cellules ont un noyau central avec une enveloppe protoplasmique nettement circulaire, colorée en rose uniforme. Rarement on constate des noyaux contournés en boudins. Les dimensions de ces éléments sont très variables; mais en proportion de la multiplication des autres cellules, les leucocytes mononucléaires sont très nombreux.

Les leucocytes polynucléaires sont augmentés de nombre, mais beaucoup moins nombreux que les leucocytes mononucléaires. Ils contiennent plusieurs petits noyaux arrondis qui sont au nombre de deux ou trois.

Les lymphocytes ne sont pas très nombreux. Ils appartiennent aux variétés des grands et petits lymphocytes; ils forment par places de petits amas.

Les myéloplaxes sont assez nombreux dans certaines régions, tandis que dans d'autres points on en trouve beaucoup moins. La plupart présentent un contour arrondi, un peu irrégulier cependant. Leur protoplasma se colore bien en rose, leur noyau est contourné, se colore bien et présente un réseau chromatique net. On trouve également des cellules géantes de même volume environ, à contour moins net, contenant un noyau. D'autres ont un contour irrégulier et déchiqueté. Dans quelques cellules géantes on trouve des noyaux très irréguliers poussant des sortes de bourgeons latéraux.

Par place on trouve un certain nombre de cellules tout à fait dégénérées, dont le noyau ne se colore pas; le protoplasma reste seul; c'est une masse rose amorphe.

Globules rouges nucléés. — Les globules rouges à noyaux sont nombreux et irrégulièrement distribués. Certains de ces éléments sont arrondis et ont un noyau très foncé. D'autres présentent des bourgeons latéraux. Le protoplasma contenant de l'hémoglobine prend une coloration cuivrée. Il existe de plus un certain nombre de leucocytes mononucléaires qui sont également teintés par l'hémoglobine. Enfin on trouve de nombreux globules rouges mélangés aux autres cellules.

Les cellules du tissu conjonctif ont leur aspect normal et sont peu abondantes. Par places on voit un certain nombre de leucocytes contenant des masses amorphes jaunes très brillantes; il existe d'autres masses analogues libres au milieu des cellules sans être incluses par elles. Ces amas de pigment qui se colorent en jaune sous l'influence de l'éosine sont de nature ferrugineuse. Nous avons vu des amas pigmentaires analogues dans d'autres moelles proliférées. Les granulations des leucocytes ne se colorent pas très bien sur les préparations. On reconnaît cependant que la plupart appartiennent à la variété neutrophile; il n'y a que de rares granulations éosinophiles.

Dans une portion étendue de la préparation, on reconnaît à un faible grossissement qu'il n'y a pas de prolifération cellulaire; les travées sont cependant élargies, ce qui tient à ce qu'il existe à ce niveau des lésions de sclérose manifeste; on retrouve ici les mêmes épaississements fibrillaires, les mêmes travées parcourues par un fin réticulum au milieu d'une substance amorphe finement grenue. Par places on trouve au milieu de ces fibrilles quelques rares leucocytes et des globules rouges. Les artères sont normales.

OBSERVATION VI

Tuberculose pulmonaire chronique.

Homme de 35 ans, mort à la suite d'une hémoptysie foudroyante.

Autopsie le 18 mars 1897, 36 heures après la mort.

On trouve à l'autopsie des cavernes volumineuses dans le sommet droit; au niveau du poumon gauche, on trouve à la fois des cavernes et de l'infiltration tuberculeuse.

La moelle osseuse est rouge.

Examen histologique de la moelle osseuse. — A un faible grossissement on constate que la prolifération n'est pas très considérable. D'autre part une portion de la moelle n'est pas le siège de multiplication cellulaire. La portion où les cellules ne sont pas augmentées de nombre est le centre de la moelle. Au milieu de la région où il n'y a pas de multiplication cellulaire on trouve un faisceau vasculaire considérable formé par des artères et des veines entourées par une gaine conjonctive épaisse. Il y a là, au centre de la moelle, une véritable plaque de tissu conjonctif. Les artères présentent une tunique épaisse; au milieu de cette enveloppe conjonctive dense, se trouvent un grand nombre de cellules du tissu conjonctif. Les fibrilles de la moelle ne sont pas épaissies sur cette coupe; elles sont à ce niveau aussi grêles que normalement. Mais sur d'autres coupes, on trouve de l'épaississement des travées qui ne contiennent pas de cellules, mais qui sont limitées de chaque côté par une fibrille très épaisse et parcourues par un réticulum très grêle et très fin.

A un fort grossissement on constate que le tissu scléreux périvasculaire est constitué par des fibrilles lâches, au milieu desquelles sont répandues de nombreuses cellules.

Dans les parties proliférées on trouve de nombreux leucocytes mononucléaires. Leur protoplasma est très volumineux et se colore en rose

brillant par l'éosine. Le noyau est relativement petit. Il se colore fortement et son réseau chromatique n'a pas la finesse habituelle. Quelques noyaux ont une forme irrégulière et sont comme froncés. Quoique augmentés de nombre, les leucocytes mononucléaires ne prédominent pas autant que dans d'autres cas.

Les leucocytes polynucléaires sont peu nombreux. Leurs noyaux sont très petits et au nombre de 2 ou 3.

Les lymphocytes très nombreux appartiennent aux variétés des grands et petits lymphocytes.

Les globules rouges et les globules rouges nucléés sont très rares.

Les myéloplaxes sont peu abondants. En général leur noyau est petit et plissé. Le protoplasma est très coloré en rose brillant.

Il existe d'autre part un certain nombre d'éléments dégénérés dont le noyau a disparu et qui ne sont plus représentés que par une simple masse de protoplasma.

Dans les parties non proliférées de la moelle on trouve aux points nodaux de petits amas de leucocytes mononucléaires, des lymphocytes et des cellules du tissu conjonctif.

OBSERVATION VII

Pièce due à l'obligeance de notre ami le Dr Péron.

Tuberculose ancienne. — Granulie récente.

Homme âgé de 20 ans. Cet homme présentait des lésions anciennes de tuberculose pulmonaire. Il y avait des cavernes dans les poumons, et il a été enlevé le 7 juin par une poussée de granulie secondaire.

La moelle osseuse qu'on nous a donnée est assez rouge.

Examen histologique de la moelle osseuse. — On observe à un faible grossissement une prolifération très considérable des cellules de la moelle; mais cette multiplication cellulaire n'occupe pas toute l'étendue de la coupe. Dans une région au niveau de laquelle se trouve une artère à parois très épaisses et plusieurs sinus on voit que le tissu est très pauvre en cellules en même temps qu'il y a un épaississement très net des fibrilles. La gangue périartérielle semble doubler ou tripler l'épaisseur des parois de ce vaisseau. La sclérose et le farcissement semblent bien nettement répartis dans ce cas suivant les lobules.

Dans les parties proliférées les travées pleines de cellules forment de vrais amas dans lesquels on trouve des aréoles grasses peu nombreuse et peu volumineuses. Les artères ont aussi des parois épaissies,

mais elles le sont beaucoup moins que dans les régions sclérosées. Déjà à un faible grossissement on voit de nombreux myéloplaxes. On constate de plus la présence de sinus assez volumineux sans artère et de petits sinus presque complètement occupés par une artère.

A un fort grossissement, on constate dans les parties proliférées de nombreux leucocytes mononucléaires avec leur aspect typique. Il existe quelques rares leucocytes avec un noyau en fer à cheval. D'autres peu abondants ont des noyaux contournés et irréguliers.

Les leucocytes polynucléaires sont beaucoup moins nombreux, ils contiennent 2 à 3 noyaux.

Les lymphocytes en assez grand nombre appartiennent aux variétés grands et petits.

Les globules rouges nucléés sont mêlés aux autres cellules. Ils sont mêlés à des globules rouges sans noyaux.

Les myéloplaxes sont très nombreux mais pas très volumineux; ils ont un noyau moins contourné et moins volumineux que chez le lapin. Les uns sont arrondis, d'autres ont une forme plus ou moins irrégulière.

On trouve de plus quelques cellules du tissu conjonctif.

Enfin, on ne constate pas de figures de karyocinèse.

OBSERVATION VIII

Tuberculose pulmonaire chronique.

L'observation clinique manque.

Homme de 35 ans. A l'autopsie, pratiquée le 16 février 1897, 36 heures après la mort, cavernes dans les deux poumons avec infiltration tuberculeuse.

La moelle osseuse est rosée, peu grasseuse.

A l'examen histologique, on constate à un faible grossissement une multiplication très marquée des cellules de la moelle. Par places, les aréoles grasseuses ont presque complètement disparu. Mais dans la plus grande partie de la coupe elles sont simplement diminuées par suite de l'hyperplasie des cellules de la moelle. Cette infiltration cellulaire n'occupe pas toute l'étendue de la coupe, mais en une région, elle cesse brusquement. A ce niveau, la moelle devient scléreuse et présente des fibrilles épaissies. D'ailleurs, sur une autre coupe parcellaire, on trouve simplement les fibrilles épaissies avec très peu d'éléments cellulaires dans les mailles. Déjà à un faible grossissement, on voit un grand nombre de myéloplaxes dans les travées. Par places, on voit aussi des

lacs sanguins, les uns allongés, les autres arrondis. On constate aussi des amas de pigment analogues à ceux que nous avons déjà décrits.

A un fort grossissement, on trouve les modifications suivantes dans les régions proliférées. Ce sont les **leucocytes mononucléaires qui sont les plus nombreux**. La plupart de ces éléments présentent leurs caractères normaux. Leur protoplasma est plus ou moins abondant. Tantôt il est arrondi, tantôt il présente une forme plus ou moins irrégulière. Quelques leucocytes mononucléaires, au lieu de présenter un noyau arrondi, ont un noyau en fer à cheval ou de forme irrégulière. On trouve de plus un grand nombre d'éléments dégénérés où l'on constate seulement une masse protoplasmique de forme irrégulière où il est difficile de reconnaître le noyau ; dans un certain nombre, ce dernier a même complètement disparu.

Les leucocytes polynucléaires beaucoup moins abondants ne contiennent **en général pas plus de deux noyaux**.

Les lymphocytes assez nombreux sont de volumes variables.

Les globules rouges nucléés sont assez nombreux.

Les cellules du tissu conjonctif sont faciles à distinguer ; un certain nombre d'entre elles ont un protoplasma gonflé ; elles sont en général plus volumineuses que normalement.

Dans les parties sclérosées, on trouve des fibrilles épaisses limitant les travées, d'où partent d'autres fibrilles beaucoup plus minces et anastomosées en tous sens qui cloisonnent la travée. Au milieu de ces travées fibrillaires ainsi modifiées, se trouvent par places de petits amas de cellules appartenant à toutes les variétés. Souvent ces amas sont constitués par une seule espèce d'éléments.

OBSERVATION IX

Tuberculose pulmonaire chronique. — Péritonite fibrineuse. Petit foie.

Le nommé S..., âgé de 64 ans, typographe, entre le 20 avril 1897, salle Corvisart, n° 31, à l'hôpital de la Charité.

En dehors d'une fièvre typhoïde à l'âge de 9 ans, le malade ne se rappelle pas avoir eu d'autre maladie que celle qui l'amène actuellement à l'hôpital.

Début, il y a à peu près six mois.

On constate des signes de cavernes aux deux sommets. Il existe de plus des signes de péritonisme ; le ventre est ballonné et douloureux surtout au niveau de l'hypocondre droit ; le pouls est rapide et régulier,

le facies est excavé et émacié ; les urines qui d'abord n'étaient pas albumineuses contiennent de l'albumine en petite quantité le 26 avril. Il existe de la fièvre à type régulier. Ces phénomènes persistent avec des périodes d'aggravation et d'amélioration, et le malade finit par mourir le 26 mai.

L'autopsie est pratiquée le 27 mai, 36 heures après la mort.

On trouve des grandes cavernes au niveau des deux sommets.

Il existe en même temps une lésion péritonéale très curieuse. Une épaisse fausse membrane fibrineuse entoure le foie rétracté qui ne pèse que 960 grammes sans présenter de cirrhose. Il existe aussi une fausse membrane analogue autour de la rate. Cette fausse membrane est blanche avec des portions noirâtres par endroits. L'intestin est rétracté. Des coupes histologiques pratiquées dans cette membrane nous ont fait constater qu'elle est formée de couches de fibrine stratifiées sans qu'il soit possible d'y déceler, ni production tuberculeuse, ni bacilles.

Les autres organes ne présentent rien de particulier, sinon que le cœur est petit, les reins sont congestionnés.

La **moelle osseuse** est assez rouge et molle par places.

Examen histologique. — Les coupes se colorent assez mal ; on peut cependant encore reconnaître les éléments cellulaires. A un faible grossissement, on constate qu'il y a une prolifération très considérable de la moelle osseuse, localisée à une partie seulement de ce tissu. Dans cette portion de la coupe, les aréoles graisseuses persistent cependant. Dans la portion non proliférée, on constate que les travées sont pourtant élargies ; elles sont limitées par des fibrilles épaisses et présentent dans leur aire de mêmes fibrilles anastomosées ne contenant que de rares cellules. Les parois des artères ont leur épaisseur normale et ne sont pas sclérosées.

Dans la portion proliférée, on trouve de nombreux leucocytes mononucléaires reconnaissables à leur noyau vésiculeux.

Les leucocytes polynucléaires sont beaucoup moins abondants que les précédents.

Les lymphocytes sont assez nombreux, ainsi que les myéloplaxes.

Quant aux cellules à hémoglobine, elles sont impossibles à reconnaître dans les préparations.

Ajoutons que l'on trouve par places des amas de pigment jaune brillant. Les parties non proliférées sont pauvres en cellules et présentent des lésions de sclérose manifeste ; épaississement des fibrilles limitant la travée et présence de travées secondaires.

Cependant ces lésions de sclérose sont peu étendues malgré l'âge avancé du malade. Faisons remarquer que la moelle osseuse de ce sujet présente une multiplication cellulaire abondante quoique le malade eût

dépassé la soixantaine ; ce fait prouve que la moelle n'a pas perdu sa propriété d'entrer en fonction à l'occasion des infections, même chez le vieillard.

OBSERVATION X

Dégénérescence amyloïde. — Due à l'obligeance de notre collègue et ami Carnot.

Le nommé X..., âgé de 35 ans.

Autopsie. — Tuberculose pulmonaire peu avancée. Abscès froids multiples des membres. Dégénérescence amyloïde du foie, de la rate et des reins, constatée à l'aide de la teinture d'iode.

La *moelle osseuse* est très rouge et lymphoïde. Cependant traitée par la teinture d'iode, elle ne présente pas macroscopiquement la réaction de la dégénérescence amyloïde, ce qui s'explique, puisque la lésion est encore peu avancée et très localisée.

Examen histologique de la moelle osseuse. — On constate, même à un faible grossissement, une prolifération considérable des cellules de la moelle. Dans toute la coupe, les travées sont épaisses, bourrées de cellules, tandis que les aréoles graisseuses, encore faciles à distinguer, sont diminuées de volume. Cette infiltration est régulière, les travées ont un volume à peu près égal partout, et c'est à peine si par places on trouve quelques amas de cellules un peu plus considérables. La congestion de la moelle est assez intense, et en certaines régions il existe des lacs sanguins, les uns arrondis, les autres plus ou moins allongés : on trouve quelquefois plusieurs lacs communiquant entre eux par des sortes de canaux. D'autres fois les globules rouges sont situés en pleine travée, ils y sont à peu près seuls ou mélangés à d'autres cellules. Les artères ont des parois d'épaisseur normale ; elles sont situées en plein parenchyme ou entourées de petits sinus. Enfin on trouve dans la coupe un certain nombre de myéloplaxes faciles à voir à un faible grossissement. Les fibrilles ne sont pas épaissies et ne forment pas de cloisonnements secondaires dans les travées, comme on l'observe dans d'autres cas.

A un fort grossissement on constate qu'ici encore la prolifération s'est faite surtout aux dépens des leucocytes mononucléaires. Il existe un certain nombre de ces éléments qui sont plus volumineux qu'on ne l'observe en général chez l'homme ; ils ressemblent beaucoup aux leucocytes mononucléaires du lapin. D'autres leucocytes sont plus petits. Le protoplasma forme une couche plus ou moins épaisse autour du noyau.

Les leucocytes polynucléaires sont très peu nombreux, ils sont très très difficiles à trouver sur les coupes. Un certain nombre de ces cellules présentent un aspect rouge très brillant, comme métallique sous l'influence de l'éosine.

Les lymphocytes sont assez nombreux.

Les globules rouges nucléés sont très abondants sur la coupe, les uns sont arrondis, d'autres ont une forme plus ou moins irrégulière.

Les myéloplaxes ont leur aspect ordinaire. On trouve par places quelques amas de protoplasma volumineux ayant l'aspect de myéloplaxes dont le noyau aurait disparu.

Les cellules du tissu conjonctif sont faciles à distinguer ; certaines de ces cellules semblent plus nettes que normalement.

On trouve enfin des globules rouges mêlés aux autres cellules surtout dans les régions où il y a également des globules rouges nucléés.

Enfin on trouve des amas de pigment jaune brillant. Ces masses analogues à celles que nous avons déjà décrites sont situées la plupart à l'intérieur même des cellules.

Enfin dans des coupes colorées au violet de méthyle 6 B et montées dans la glycérine, nous avons observé des lésions de dégénérescence amyloïde des artères de la moelle osseuse. Sous l'influence de ce réactif colorant et après lavage dans l'eau acidulée par l'acide acétique on voit toute la coupe colorée en rouge ; cette réaction est l'indice de la dégénérescence amyloïde. Dans certains vaisseaux c'est l'endartère seule qui est atteinte ; dans d'autres vaisseaux toute l'épaisseur de la paroi est altérée. Jamais la dégénérescence n'a atteint toute la coupe du vaisseau, elle est toujours cantonnée à une portion du cercle formé par la figure de l'artère. En général la dégénérescence a frappé les petites et moyennes artères. Sur certaines coupes on trouve plusieurs artères altérées, sur d'autres on en constate guère qu'une ou deux ; il arrive même parfois que certaines préparations ne présentent pas trace de cette lésion.

OBSERVATION XI

Le tubercule de la moelle des os.

Résumée.

Le nommé B..., âgé de 32 ans, jardinier, entre le 4 décembre 1896, salle Corvisart, à l'hôpital de la Charité, lit n° 19.

Pas d'antécédents héréditaires ni personnels.

Le début des accidents remonte à la fin de son service militaire, depuis lors, il ne cesse de tousser.

Actuellement on trouve des signes de ramollissement aux deux sommets.

Le foie est gros ; les urines contiennent des traces d'albumine et des pigments biliaires modifiés ; pigment rouge brun, urobiline.

Le 11 mars le malade est pris de vomissements et le 15 il présente des signes de méningite ; légère parésie du facial inférieur gauche, céphalalgie, vomissements spéciaux, etc.

Mort le 23 mars.

Autopsie 36 heures après le mort.

Poumons : infiltration des deux sommets avec granulie secondaire de tout le poumon.

Cœur normal.

Péritonite tuberculeuse.

Foie. Périhépatite tuberculeuse et granulation du foie.

Reins : présentent quelques tubercules miliars.

Méningite tuberculeuse.

La moelle osseuse est rouge et molle.

Examen histologique de la moelle des os. — A un faible grossissement on constate une prolifération cellulaire énorme. Les travées présentent un volume beaucoup plus considérable que celui des aréoles graisseuses très réduites. On voit que les myéloplaxes sont nombreux, et on trouve d'autres cellules géantes plus volumineuses, d'aspect différent, entourées d'un tissu moins coloré que les autres parties. Ce tissu vaguement fibrillaire forme des sortes de lacunes dans la coupe et est entouré d'amas de cellules très petites et très colorées, ce sont les lymphocytes. Il existe par places de grands sinus gorgés de sang. Les artères sont normales. Les fibrilles du tissu conjonctif ne sont pas épaissies. Sur d'autres coupes l'infiltration sanguine est plus considérable. En un point on trouve un tubercule assez volumineux ; mais sur une même coupe on trouve le plus souvent plusieurs tubercules situés soit au centre, soit à la périphérie de la moelle. Cependant, les nodules périphériques semblent plus avancés dans leur développement.

A un faible grossissement on trouve au centre de l'un de ces tubercules deux cellules géantes. L'une présente des contours très distincts. L'autre est plus petite et ses bords se confondent presque avec des masses voisines. Elles ne sont pas situées exactement au centre du tubercule, mais la plus petite cellule géante est très rapprochée d'un de ses bords. Autour des cellules géantes on trouve une masse parsemée de noyaux et des cellules épithélioïdes, le tout présentant des trous qui

rappellent la forme des cellules graisseuses. Enfin à la périphérie on trouve une couronne de lymphocytes qui entoure le tubercule. Quelques-uns de ces derniers ont pénétré dans le nodule.

A un plus fort grossissement on voit parfaitement les détails dans des préparations colorées à la thianine. Sous l'influence de ce réactif le protoplasma des cellules épithélioïdes et géantes prend une coloration grisâtre. On reconnaît que les cellules épithélioïdes rappellent les unes l'aspect des leucocytes mononucléaires, les autres celui des cellules du tissu conjonctif. Certaines cellules épithélioïdes ont en effet conservé un noyau analogue à celui des leucocytes mononucléaires, ou des cellules conjonctives ; l'on constate aussi des cellules graisseuses normales. Tous ces éléments sont mélangés à des lymphocytes.

Les cellules géantes présentent un grand nombre de noyaux. La plus grande en contient une quinzaine, la plus petite sept ; ces noyaux forment une couronne à la périphérie de la cellule qui a vaguement une forme ovale. La plus grande cellule géante présente également une trainée de noyaux presque centrale et parallèle au grand axe de l'élément. En certains points, on voit autour de la cellule géante des lymphocytes qui semblent sur le point de pénétrer dans la cellule géantes ; on en trouve deux pour la plus grande, un seul pour la plus petite. Les noyaux des cellules géantes se colorent encore bien pour la plupart, le contour de ces noyaux est linéaire, le centre assez clair avec un fin réseau chromatique ; cependant quelques noyaux ne sont plus représentés que par un vague contour. Le protoplasma est grumeleux, plus clair au centre ; on voit de plus quelques leucocytes mononucléaires altérés semblant sur le point de s'unir à la masse. La plus grande cellule géante à $48\ \mu$ sur $82\ \mu$ 5, la plus petite $48\ \mu$ sur $35\ \mu$. A côté de la plus grande cellule on trouve une masse formée de protoplasma et de noyaux encore reconnaissables, transformée en détritits, les noyaux ont disparu au centre, mais existent encore à la périphérie ; à ce niveau un grand leucocyte mononucléaire a pénétré plus ou moins dans la masse et semble s'y adjoindre. Certains noyaux de cet amas ressemblent à ceux des cellules géantes ; on y voit de plus un grand noyau de cellule conjonctive. En somme cette masse est formée par de la matière amorphe au centre, tandis qu'elle présente des noyaux nets à la périphérie ; de nouveaux leucocytes y pénètrent.

Les tubercules de la moelle contiennent peu de bacilles ; nous n'en avons trouvé qu'un seul inclus dans une cellule épithélioïde dans nos préparations.

Etat de la moelle en dehors des tubercules. — Nous avons déjà dit que la prolifération est très marquée. Celle-ci porte surtout sur les leucocytes mononucléaires qui se colorent inégalement. Il y a peu de cellules à noyau en fer à cheval.

Les leucocytes polynucléaires sont beaucoup moins abondants que les précédents.

Les lymphocytes sont assez nombreux, surtout les plus volumineux.

Les globules rouges nucléés sont assez nombreux ; les uns sont arrondis, d'autres présentent des bourgeons latéraux.

Les myéloplaxes ont leur aspect ordinaire, ils sont nombreux.

Les cellules du tissu conjonctif sont normales.

Enfin s'il ya quelques leucocytes mononucléaires contenant des granulations éosinophiles, les neutrophiles sont beaucoup plus nombreuses.

OBSERVATION XII

Moelle grasseuse normale.

Femme de 19 ans.

Autopsie 36 heures après la mort. Granulie généralisée.

La **moelle osseuse** est jaune et grosse.

A l'examen histologique elle présente sa structure normale, avec ses aréoles grasseuses volumineuses, ses travées grêles, pauvres en cellules.

OBSERVATIONS XIII et XIV

Ostéoarthrites du coup-de-pied. Les os avoisinant l'articulation malade nous ont été donnés par notre collègue et ami Wiart qui avait amputé ces malades.

- La moelle des os avoisinant l'articulation est grasse et présente sa structure normale.
-

CONCLUSIONS

Avant de décrire la moelle osseuse des tuberculeux, nous avons dû exposer notre technique et l'anatomie et la physiologie médicale de la moelle osseuse de l'adulte ; c'est cette description que M. Roger avait déjà faite avec notre aide qui constitue la première partie de notre travail. Nous avons montré qu'il est nécessaire d'étudier la moelle osseuse sur des coupes ; nous avons insisté sur l'importance de l'anatomie topographique de la moelle des os. Il est essentiel en effet de se rendre compte du nombre des éléments cellulaires et de leur disposition relative. D'autre part il était nécessaire d'avoir une description nette de la moelle normale pour la comparer aux moelles pathologiques.

Dans la deuxième partie nous abordons la description des moelles osseuses des tuberculeux. Les modifications que l'on observe dans ce tissu chez le tuberculeux sont de deux ordres.

Tantôt il s'agit de modifications à distance qui se produisent en dehors de toute localisation médullaire du bacille de Koch. Une de ces modifications est en rapport avec la défense de l'organisme : c'est la **prolifération cellulaire** ; celle-ci ne constitue pas à proprement parler une lésion, mais elle semble être l'indice de l'activité fonctionnelle de la moelle des os ; nous l'avons reproduite expérimentalement soit en déterminant des tubercules locaux en des régions éloignées de l'os ; soit en injectant de la tuberculine sous la peau des animaux. Les autres modifications à distance constituent de vraies lésions, ce sont la **sclérose** et la **dégénérescence amyloïde** de la moelle osseuse ; la sclérose que

nous avons reproduite expérimentalement par les mêmes procédés que la prolifération est due à l'épaississement de la trame conjonctive fondamentale de la moelle; elle coexiste le plus souvent avec la prolifération cellulaire.

D'autres fois il s'agit de lésions **tuberculeuses de la moelle des os**.

Le tubercule de la moelle osseuse a la structure du tubercule en général; cependant on trouve des cellules graisseuses dans l'intérieur du néoplasme, ce qui lui donne un aspect particulier. De plus il est nécessaire de faire le diagnostic entre les cellules géantes tuberculeuses et les myéloplaxes.

Nous avons reproduit expérimentalement le tubercule de la moelle osseuse en injectant directement dans un tibia de lapin des cultures de tuberculose soit humaine, soit aviaire; nous avons étudié son mode de formation et son évolution en sacrifiant les animaux au bout de laps de temps variables.

Nous avons tiré de cette étude des conclusions importantes au point de vue de l'histogénèse du tubercule en général. Nous avons donc été amené à exposer et à discuter auparavant les différentes théories émises sur l'histogénèse du tubercule: celles-ci se réduisent en somme à deux opinions, les uns admettant que le tubercule se forme aux dépens des éléments migratiles, les autres soutenant qu'il est dû aux cellules fixes. A notre avis, ce sont les cellules mésodermiques, leucocytes, cellules du tissu conjonctif, qui englobent les bacilles, mais les toxines sécrétées par ces microbes peuvent agir sur les cellules épithéliales voisines pour leur faire subir également la dégénérescence épithélioïde.

Au point de vue histologique toutes les cellules concourent donc à former le tubercule, au point de vue de la lutte contre le germe les cellules mésodermiques jouent le principal rôle.

Au moment de l'arrivée du bacille, des leucocytes polynucléaires cherchent à l'englober; mais ils meurent rapidement; les leucocytes mononucléaires et les cellules du tissu conjonctif s'emparent alors du germe. Deux évolutions sont possibles; ou l'organisme triomphe immédiatement et le tubercule ne se constituera pas; ou bien la victoire reste au bacille et alors

deux phases successives surviendront : dans la première les cellules se transforment en éléments épithélioïdes et le tubercule sera constitué ; dans la deuxième phase, ce tubercule lui-même subit la désintégration caséuse. Mais à ce moment encore l'organisme peut remporter une victoire tardive : si les nombreux leucocytes qui entourent le foyer et y pénètrent restent le plus souvent impuissants, il est un autre procédé qui peut déterminer la limitation de la lésion et la mort du bacille enfermé dans les altérations qu'il a produites : c'est la sclérose produite par l'épaississement de la trame fondamentale du tissu.



TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION.	5

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Technique.	9
CHAPITRE II. — Anatomie et Physiologie de la moelle osseuse.	17

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Considérations générales.	37
CHAPITRE II. — Modifications à distance de la moelle osseuse.. . . .	42
CHAPITRE III. — La tuberculose de la moelle des os.	79
CHAPITRE IV. — Histogénèse du tubercule.. . . .	89
EXPÉRIENCES.. . . .	122
OBSERVATIONS.	152
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.. . . .	169

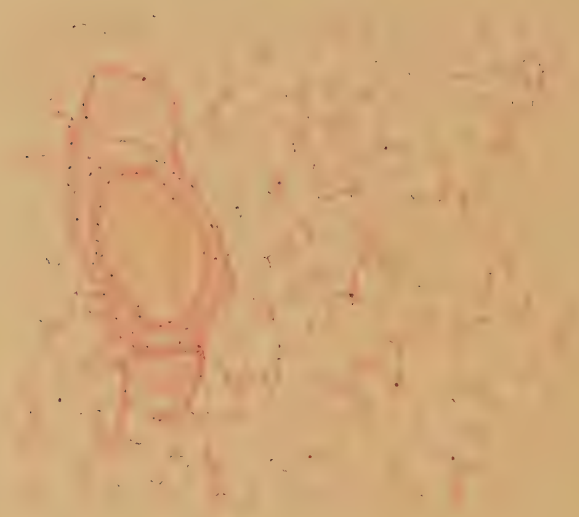


Fig. 1.

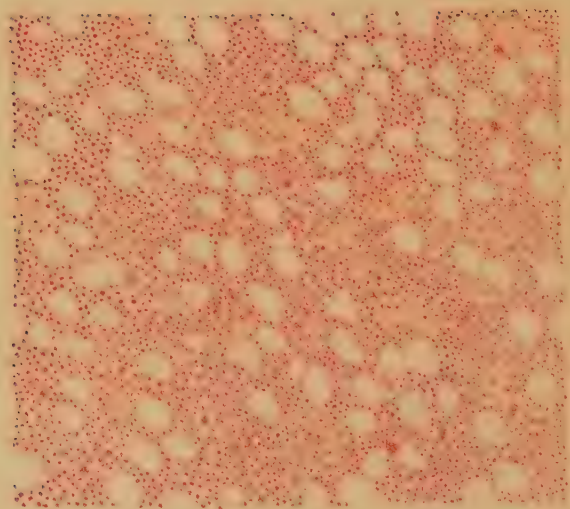


Fig. 2.

PLANCHE 1

FIGURE 1

Moelle osseuse normale d'homme.

Coloration par l'éosine et l'hématéine. — Gross^t 70 diamètres.

A la partie gauche de la figure on voit un sinus qui contient une artère. Le sinus est irrégulier, l'artère est beaucoup plus volumineuse, par rapport au sinus, que dans la moelle de lapin.

Les travées sont plus grêles que chez cet animal, les cellules y sont extrêmement rares. Les aréoles graisseuses, par contre, sont très volumineuses. La coupe ressemble tout à fait à une préparation de tissu graisseux.

FIGURE 2

Coupe de moelle proliférée d'homme. — Tuberculose pulmonaire. —
(Observation 5)

Coloration par l'éosine et l'hématéine. — Gross^t 70 diamètres.

On constate une prolifération très marquée des cellules de la moelle ; les travées très élargies forment de vrais amas de cellules où l'on trouve quelques aréoles graisseuses. On voit des amas de globules rouges qui se reconnaissent à leur teinte rouge cuivre plus clair que les autres cellules. Il y a de beaux myéloplaxes à noyau très coloré. On se rend compte facilement que les cellules proliférées sont de volume très inégal. Par places on distingue de petites masses colorées en jaune cuivre brillant ; elles sont constituées par du pigment.

En somme, si l'on compare avec les coupes de moelle normale, on voit que les modifications sont très marquées.

PLANCHE 2

FIGURE 1

Moelle osseuse normale de lapin.

Coloration par l'éosine et l'hématéine. — Gross^e 55 diamètres.

On voit à gauche de la figure un sinus contenant du sang et de la matière amorphe avec son artère qui plonge dans le sinus par les deux tiers de sa circonférence.

La zone moyenne forme presque toute la coupe. Les travées très minces limitent les aréoles dont la graisse a été enlevée par les réactifs. Aux points nodaux on constate la présence de rares cellules représentées à ce grossissement par de petits points foncés ; on trouve de plus quelques myéloplaxes reconnaissables à leur volume.

Tout à fait à droite la moelle est limitée par la couche corticale formée par un réseau fibrillaire serré au milieu duquel on voit quelques cellules éparses.

FIGURE 2

Coupe de moelle osseuse de lapin proliférée. — Tuberculose locale éloignée de l'os. — (Expér. 2).

Coloration par l'éosine et l'hématéine. — Gross^e 55 diamètres.

On constate une augmentation considérable du nombre des cellules qui infiltrent les travées élargies. Les aréoles graisseuses sont par contre très diminuées.

Il y a de nombreux et très volumineux myéloplaxes dont on distingue même les noyaux sur la figure.

À gauche on voit une portion de sinus.

Par suite de la multiplication des éléments cellulaires l'aspect général de la coupe est tout à fait différent de celui des préparations de moelle normale.

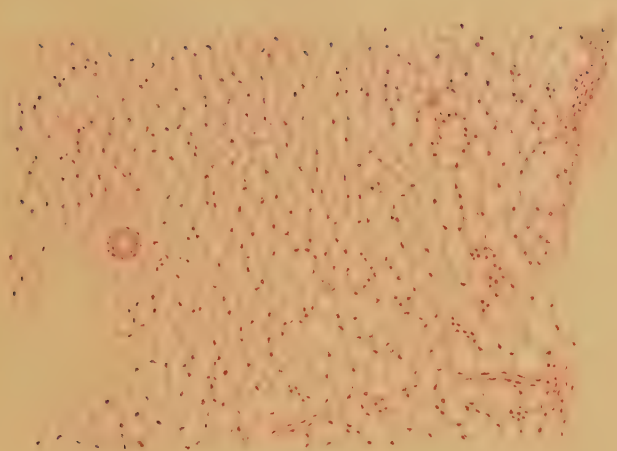


Fig.1.

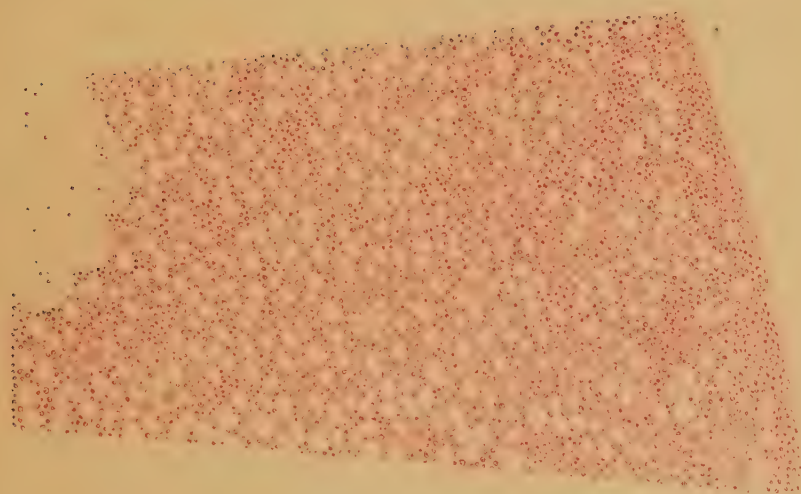


Fig.2.

Karranek, del.

Imp. Lemerrier, Paris.

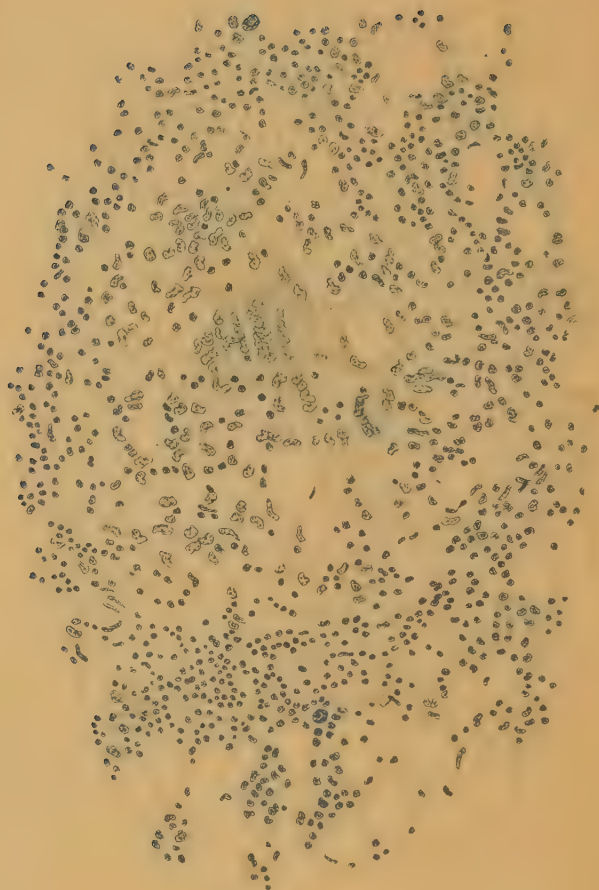


PLANCHE 3

Tubercule de la moelle osseuse humaine. — (Observation 11).

Coloration par la thionine anilinée. — Gross^t 200 diamètres.

On voit au centre de la préparation deux cellules géantes tuberculeuses. L'une plus volumineuse, ovulaire, présente deux trainées de noyaux parallèles à l'axe. L'une de ces trainées répond aux limites de la cellule ; du côté opposé de la cellule on voit deux petits amas de noyaux. De plus on constate à l'extrémité supérieure de la cellule géante la présence d'un lymphocyte à noyau petit et très coloré, et d'un leucocyte mononucléaire en train de pénétrer dans la masse de la cellule.

À côté et à gauche de cette cellule géante il y a une masse de protoplasma séparée de cette cellule par une fente ; cette masse contient des noyaux analogues à ceux de la cellule géante et des lymphocytes qui ont pénétré dans son épaisseur.

Plus bas et à droite des productions précédentes, on voit une cellule géante plus petite, ovulaire également, présentant une couronne marginale de noyaux.

Dans le tubercule on voit de nombreuses cellules à caractère épithélioïde et des aréoles grasseuses arrondies ; à la limite de ces aréoles on trouve les noyaux des cellules grasseuses avec leurs caractères normaux. À la périphérie du tubercule on voit une couronne de lymphocytes.

On constate de plus un grand nombre de lymphocytes ayant pénétré dans le tubercule.

PLANCHE 4

FIGURE 1

Myéloplaxes de la moelle osseuse en activité (lapin). — (Expér. 6.)

Coloration par l'éosine et l'hématéine. — Gross^t 700 diamètres.

A. — Myéloplaxe dont le noyau est entouré d'une vacuole circulaire; le protoplasma ne présente pas de contours nets et semble se mouler sur les leucocytes voisins. Un globule blanc a même pénétré dans la masse protoplasmique à la partie inférieure de la figure.

Le noyau bourgeonnant et contourné présente une mince membrane nucléaire et un fin réseau chromatique avec des points plus foncés.

B. — Myéloplaxe arrondi se colorant bien. Le noyau présente les mêmes caractères. A la partie inférieure on voit deux leucocytes inclus entourés de leur vacuole.

C. — Myéloplaxe de forme allongée. Noyau bourgeonnant disposé en couronne. Neuf leucocytes ont pénétré dans le protoplasma de la cellule; chacun est représenté par son noyau entouré d'une vacuole: on distingue facilement les détails de structure des noyaux des globules blancs inclus, on voit leur réseau chromatique et les points nucléolaires plus foncés.

FIGURE 2

Englobement des bacilles par les leucocytes mononucléaires et les cellules du tissu conjonctif. — (Expér. 12.)

Coloration par la méthode de Ziehl, recoloration par l'orange et l'hématéine. — Gross^t 1,200 diamètres.

A. — Leucocytes mononucléaires ayant englobé des bacilles. Les bacilles présentent des portions renflées et des parties qui ne se colorent pas. Au centre de la figure on voit des bacilles fragmentés.

Les cellules sont gonflées, leur protoplasma présente des sortes de prolongements (regarder la figure avec soin). Un certain nombre de noyaux ont leur aspect normal, d'autres sont moins colorés. Ces cellules sont en voie de transformation épithélioïde.

Au centre de la figure on voit plusieurs cellules à aspect épithélioïde réunies en une masse, quatre noyaux se trouvent à la périphérie de cette cellule géante en voie de formation et on devine encore au centre la trace d'un cinquième noyau dégénéré.

Faisons remarquer que l'on voit quelques bacilles posés sur des noyaux, mais ces bacilles sont contenus dans le protoplasma situé au-devant des noyaux et non dans ces noyaux mêmes, comme on s'en rend compte en faisant varier la vis quand on examine les préparations.

B. — Cellules du tissu conjonctif à noyau allongé contenant des bacilles. Ici encore on voit un bacille appliqué au-devant d'un noyau.

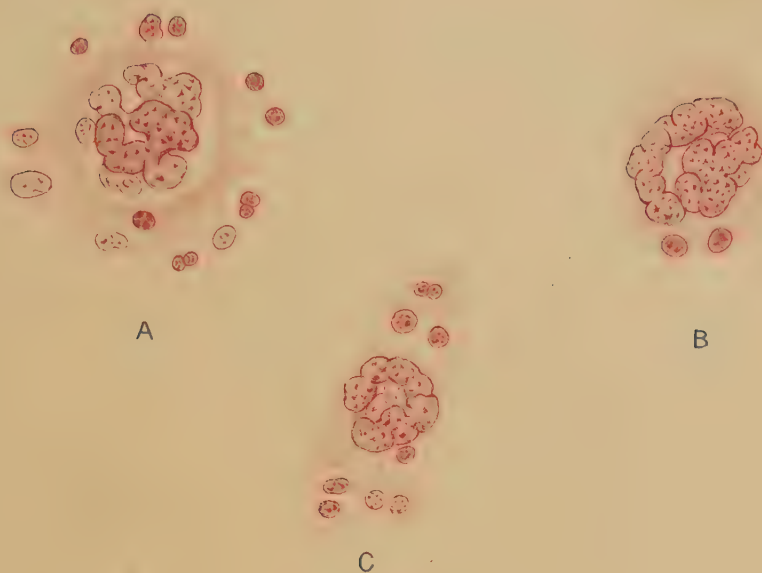


Fig. 1.

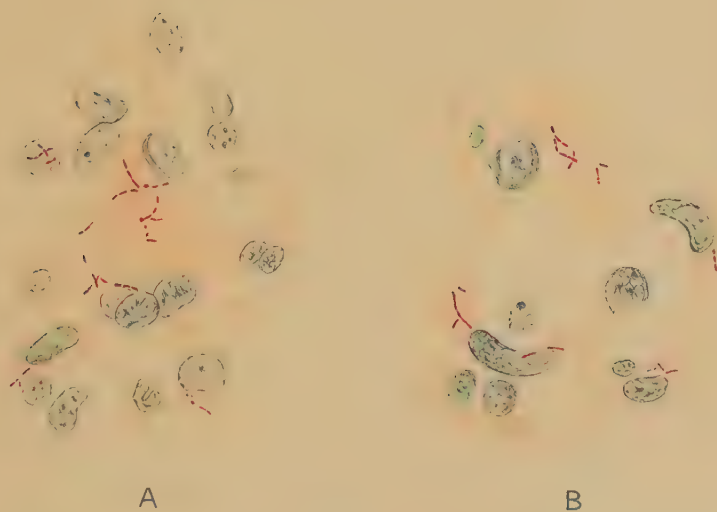


Fig. 2.





CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT